



BIBLIOTHECA · BOSTONIENSIS · MEDICINAE
SERVAT · ET · DOCET
FUNDATA
MDCCCLXX
EX DONO

ARCHIV FÜR HYGIENE.

(BEGRÜNDET VON MAX v. PETTENKOFER.)

UNTER MITWIRKUNG

VON

Prof. Dr. O. BOLLINGER, München; Prof. Dr. BONHOFF, Marburg a. L.; Prof. Dr. R. EMMERICH, München; Prof. Dr. F. ERISMANN, Zürich; Prof. Dr. HEIM, Erlangen; Prof. Dr. F. HUEPPE, Prag; Prof. Dr. KABRHEL, Prag; Prof. Dr. F. KRATSCHMER, Wien; Prof. Dr. K. LEHMANN, Würzburg; Prof. Dr. A. LODE, Innsbruck; Prof. Dr. L. PFEIFFER, Rostock; Prof. Dr. W. PRAUSNITZ, Graz; Prof. Dr. F. RENK, Dresden; Prof. Dr. SCHOTTELIUS, Freiburg i. B.; Generaloberarzt Dr. A. SCHUSTER, München; Prof. Dr. WERNICKE, Posen.

HERAUSGEGEBEN

VON

J. FORSTER, M. GRUBER, FR. HOFMANN, M. RUBNER,

O. Ö. PROFESSOREN DER HYGIENE UND DIREKTOREN DER HYGIENISCHEN INSTITUTE AN DEN UNIVERSITÄTEN ZU

STRASSBURG MÜNCHEN LEIPZIG BERLIN.

FÜNFUNDFÜNFZIGSTER BAND.

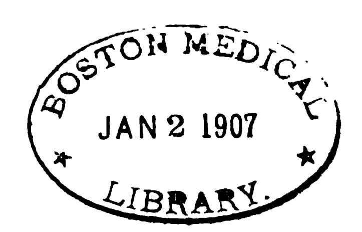
Mit 7 Abbildungen und 1 Tafel.



MÜNCHEN UND BERLIN.

DRUCK UND VERLAG VON R. OLDENBOURG.

1906.


BOSTON MEDICAL
JAN 2 1907
LIBRARY.

Inhalt.

Experimentelle Studien über die Durchgängigkeit der Wandungen des Magendarmkanales neugeborener Tiere für Bakterien und genuine Eiweifsstoffe.

Von

Dr. Albert Uffenheimer,
Kinderarzt in München.

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität München. Direktor: Obermedizinalrat Prof. Dr. Gruber.)

(Mit Tafel I.)

»Manuskript abgeschlossen Ende Juni 1905.«

Am 25. September 1903 hielt E. v. Behring auf der 75. Versammlung von Naturforschern und Ärzten in Kassel einen Vortrag über »Tuberkulosebekämpfung«. Ausgehend von seinen Experimenten der Immunisierung des Rindes gegen die Tuberkulose kam er nach einer Reihe von Überlegungen, speziell pathologisch-anatomischer und tiermedizinischer Art, dazu, zu leugnen, dafs die Gelegenheit zur Infektion mit Tuberkelbazillen (wie sie in der Natur vorhanden ist) für erwachsene Menschen allein für sich einen entscheidenden Faktor repräsentiere für die Entstehung der Lungenschwindsucht. Er gestand vielmehr ein Vorkommen tuberkulöser Lungenerkrankungen mit schliefslichem Ausgang in Schwindsucht durch Infektionen erwachsener Menschen nur in dem Sinne zu, »dafs auf der Grundlage infantiler Infektion eine Lungenschwindsucht durch die additionellen Infektionen erst zum Ausbruch« gelange. Seine Meinung, wie diese infantile Ansteckung zustande komme, präzisierte er in dem überraschenden Satz: »Die Säuglingsmilch ist die Hauptquelle für die Schwindsuchtsentstehung«.

v. Behring ging dabei aus von den Befunden seines Mitarbeiters Römer, »dafs genuine Eiweifskörper die Intestinalschleimhaut neugeborener Fohlen, Kälber und kleinerer Labora-

toriumstiere ebenso unverändert durchdringen und ebensolche Wirkungen auf den Gesamtorganismus ausüben, wie wenn man sie direkt in die Blutbahn hineinbringt, während erwachsene Individuen aller Tierarten die genuinen Eiweifskörper erst verdauen und in sog. Peptone umwandeln müssen, ehe sie die Intestinalschleimhaut passieren können«.

»Das Diphtherieheilserum und das Tetanusheilserum enthalten Heilkörper in Gestalt von genuinem Eiweifs. Davon geht nun keine Spur nach stomachaler Einverleibung in das Blut von gesunden erwachsenen Tieren und Menschen über; bei Neugeborenen dagegen kann man nach stomachaler Einverleibung fast quantitativ das unveränderte antitoxische Eiweifs experimentell im Blute nachweisen. Diese Entdeckung besagt, dafs die gröfsten Moleküle, welche wir kennen, die genuinen Eiweifsmoleküle, durch die bei Erwachsenen als dialysierende Membranen fungierenden Schleimhäute nicht unverändert hindurchgehen können, während die Schleimhäute des Säuglings sich ihnen gegenüber verhalten wie ein grofsporiges Filter.«

v. Behring dehnte konsequenterweise seine Nachforschungen auch auf das Verhalten der Bakterien gegenüber dem Darmkanale des Säuglings aus und benutzte zu seinen Versuchen Milzbrand- und Tuberkelbazillen.

Es wird in den folgenden Teilen genau einzugehen sein auf die Einzelheiten dieser Untersuchungen, soweit die Protokolle darüber bis heute vorliegen, hier seien nur kurz die Resultate wiedergegeben, wie sie v. Behring in Kassel referierte.

Meerschweine im Alter bis zu 8 Tagen starben bei Fütterung mit virulenten sporenfreien Milzbrandbazillen (mit Milch gegeben) »ebenso schnell an Milzbrand, wie nach der sonst üblichen Infektionsmethode«.

Nach Verfütterung abgeschwächter Milzbrandbazillen an neugeborene Meerschweine »wurde das Blut bazillenhaltig gefunden, ohne dafs die Versuchstiere hinterher an Milzbrand zugrunde gingen«. Bei der einmaligen Verfütterung von Tuberkelbazillen in sehr geringer Menge zeigte es sich, dafs die neugeborenen oder wenige Tage alten Tiere tuberkulös wurden. »Gab man

gröfsere Dosen, dann kam es vor, dafs auch ältere Tiere tuberkulös wurden. Bei neugeborenen Tieren fanden wir wenige Tage später als Sektionsbefund submiliare Verdickungen im kleinen und grofsen Netz mit Tuberkelbazillen, sowie kleine Knötchen an einer dem Blinddarm nahegelegenen Stelle der Mesenterialwurzel. Von besonderem Interesse ist der Entwicklungsgang der alimentären Meerschweintuberkulose bei den am Leben gelassenen Tieren. Immer kann man bei den mit positivem Erfolge gefütterten Tieren, während ihr Allgemeinbefinden noch durchaus normal ist, zuerst Halsdrüsentuberkulose feststellen, ein Erkrankungsmodus, welcher der menschlichen Skrofulose am meisten entsprechen dürfte. Später entwickelt sich nicht selten dasjenige Bild der Meerschweintuberkulose, welches man bisher als den Ausdruck einer Inhalationstuberkulose aufgefafst hat.«

»Ich sehe in diesen Versuchsergebnissen eine experimentelle Bestätigung meiner schon früher vertretenen Auffassung von der Entstehung auch der epidemiologischen Lungentuberkulose des Menschen und der epizootischen Lungentuberkulose des Rindes durch primär-intestinale Infektion und zwar durch eine intestinale Infektion in sehr jugendlichem Lebensalter, wobei ich unentschieden lasse, ob die intestinale Infektion durch Fütterung oder durch Einatmung zustande kommt.«

v. Behring zog aus seinen experimentellen Feststellungen noch die logische Konsequenz, dafs auch alle Milchbakterien die Möglichkeit des Übergangs in die Blutbahn haben, und dafs die zufällige Anwesenheit krankmachender Bakterien in der Säuglingsmilch eine verderbliche Wirkung auf den jugendlichen Kindeskörper ausübe. Selbstverständlich suchte der Forscher auch nach dem zwingenden Grund für diesen fundamentalen Unterschied zwischen der Durchlässigkeit der intestinalen Schleimhäute im jugendlichen und im späteren Alter und er konnte noch in diesem Vortrage angeben, dafs neugeborene Individuen keine zusammenhängende Epitheldecke auf ihren Schleimhäuten besitzen, und dafs ihre fermentabsondernden Drüsenschläuche noch wenig oder gar nicht entwickelt sind. Dies sind die Hauptgrundlagen der neuen Lehre.

Alsbald nach dem Kongreſs erhoben sich zahlreiche Stimmen, die den Behringschen Anschauungen in mehr oder minder scharfer Weise widersprachen. Glänzende Namen, wie Flügge, Orth, Albrecht, B. Fränkel, A. Baginsky hielten es für ihre Pflicht, einer groſsen Reihe von Ableitungen und Theorien des Kasseler Vortrages und weiterer ergänzender Veröffentlichungen zu widersprechen. Aber ein Punkt war es, gegen den sich bis zum Beginn meiner Arbeit nicht ein Wort des Widerspruchs erhob, die behauptete Durchlässigkeit des Intestinaltraktes Neugeborener für Bakterien und genuine Eiweiſse.

Gerade hier jedoch muſste nach meiner Meinung eine genaue experimentelle Prüfung erweisen, inwieweit die Behringsche Behauptung generelle Bedeutung habe.

Bei diesem Punkt also setzt meine Arbeit ein. Das Eingehen auf andere Details der Behringschen Veröffentlichungen, so interessant es gerade für den Kliniker wäre, muſs ich mir an dieser Stelle versagen, doch hoffe ich später noch Gelegenheit zu finden, unter Benutzung meiner experimentellen Resultate das gesamte Thema von einer höheren Warte aus zu betrachten. —

Die Möglichkeit, daſs sich der Magendarmkanal Neugeborener anders verhält wie der Erwachsener, kann man nicht ablehnen, weil gewisse Verschiedenheiten in den sekretorischen Funktionen unzweifelhaft sind.

In bezug auf die Desinfektion des Inhalts ist nämlich der Kindermagen — wie wir durch Biedert wissen — wenig leistungsfähig; nur die leicht verdauliche Muttermilch läſst in gehörigen Zwischenräumen die bakterienfeindliche freie Salzsäure aufkommen; bei Kuhmilchnahrung bleibt diese unter Kasein und Salzen gewöhnlich unterdrückt.

Aus der Langermannschen Arbeit über den gleichen Gegenstand geht hervor, daſs das mehr oder minder starke Hervortreten von freier Salzsäure ganz allein die Höhe der Kolonienzahl des Mageninhaltes beeinfluſst. Auch Hamburger fand dementsprechend, daſs beim Vorhandensein von freier Salzsäure im Mageninhalt keine Mikroben vorkommen. Ähnliche Ergebnisse

lernen wir für verschiedene Altersstufen aus Arbeiten von Kijanowsky und Seiffert kennen. Die Keimfreiheit der von Nahrungsbrei oder Fäces nicht berührten Darmschleimhaut konnte Kohlbrugge nachweisen; für den leeren Dünndarm hat erst kürzlich Jundell das Gleiche gefunden. Bei künstlich ernährten Kindern traf Langermann nie freie Säure, da der kindliche Magen an und für sich schon weniger HCl sezerniert als der des Erwachsenen (van Puteren). Hierzu kommt noch und nicht in letzter Linie die HCl bindende Kraft des Kaseins und der Milchsalze (Leo und Escherich, Heubner, Müller). Besonders wichtig erscheint mir der Müllersche Nachweis, dafs die Kuhmilch ca. dreimal soviel Salzsäure zu binden imstande ist wie die Frauenmilch. Das sind also Verhältnisse, die an eine mögliche Erleichterung, speziell des Bakterienübertritts aus dem kindlichen Magen in die Blutbahn denken lassen müssen, und die bei der Feststellung der Versuchsanordnungen Berücksichtigung verdienen.

Ich habe die folgenden Untersuchungen am hygienischen Institut der Universität München von November 1903 ab bis zum Juni 1905 vorgenommen.

Die Versuche wurden zum gröfsten Teile an neugeborenen Meerschweinchen angestellt. Einerseits waren die Experimente so zahlreich und nach so verschiedenen Richtungen hin ausgedehnt, dafs nicht gut mehr als eine Tierart zur Verwendung kommen konnte, anderseits liefsen äufsere Bedingungen (Stallverhältnisse, relative Leichtigkeit genügend viel neugeborene Meerschweinchen zu erhalten) im grofsen Ganzen eine Beschränkung der Arbeiten auf das Meerschweinchen für geraten erscheinen. Schliefslich ergab sich aber doch die Notwendigkeit, vergleichende Experimente an Kaninchen anzustellen. Einige wenige Untersuchungen konnten auch am Menschen vorgenommen werden.

Die Versuche gliedern sich naturgemäfs in solche der Verfütterung von Bakterien und von genuinen Eiweifskörpern. An Bakterien habe ich den Mikrokokkus tetragenus zu einer Reihe von Vorversuchen verwendet, um dann,

gleich v. Behring, ausgedehnte Experimente mit dem Milzbrand- und Tuberkelbazillus anzustellen. Sehr interessante Wahrnehmungen konnte ich zuletzt noch bei der Verfütterung des Bazillus prodigiosus machen. Von genuinen Eiweißkörpern wurde eine größere Anzahl zur Anwendung gezogen. Die v. Behringsche Behauptung von der Durchlässigkeit der Magendarmwand des Neugeborenen für dieselben stützt sich nur auf die Römerschen Versuche mit Antitoxinen, die ja wahrscheinlich an natives Eiweiß gebunden sind, vielleicht aber — sie rein darzustellen ist sicher noch nicht gelungen — auch ohne solches ihre Wirkungen entfalten können. Es galt also Eiweißkörper mit heranzuziehen, die wir besser kennen. Als solche waren das Kuhkasein und das Hühnereier-Eiweiß am geeignetsten. Weiter habe ich noch Experimente angestellt mit einem hämolytischen Serum, und von Antitoxinen habe ich das der Diphtherie und des Tetanus verwendet. Es lag nahe, auch einige Versuche mit Toxinen vorzunehmen. Diese werden in einem kurzen Anhange Berücksichtigung finden.

Nach den Behringschen Angaben von dem Fehlen einer zusammenhängenden Epithelschicht auf den Schleimhäuten des Intestinums schienen auch anatomische (histologische) Untersuchungen in größerer Menge erforderlich. Ein besonderes Augenmerk mußte hierbei auf den etwa mikroskopisch nachweisbaren Übergang der Bakterien durch die Schleimhäute gerichtet werden. Auch hierüber will ich in einem zweiten Anhang in Kürze referieren.

Sämtliche Versuche sollten eine möglichst einfache Anordnung haben, welche die im Leben vorhandenen Bedingungen, so weit es anging, nachahmte.

Ganz besonders kam es bei jeder Art von Fütterung darauf an, Verletzungen der Schleimhäute sicher zu vermeiden. Alle Experimente mußten untereinander die größte Übereinstimmung zeigen, um gut verglichen werden zu können.

Die Fütterungen mit flüssigen Medien wurden unter Zuhilfenahme von Pipetten[1]) vorgenommen. Mit diesen gelingt es leicht, die notwendigen Mengen zu verabreichen. Man nimmt die kleinen Tierchen auf die hohle Hand, legt sie auf den Rücken und schiebt (ohne dafs irgendeine Art von Knebel oder Mundsperre verwendet zu werden braucht, wobei Verletzungen sich nicht vermeiden lassen), das spitzige Ende der Pipette seitlich zwischen die Zahnreihen. Hierauf läfst man das zu verfütternde Medium tropfenweise dem Tier auf die Zunge fliefsen und wartet mit dem neuen Tropfen, bis der letzte geschluckt ist[2]). Manchmal ist das keine geringe Geduldprobe, speziell bei den Heilseris, deren Eingabe die Tiere wegen des Carbolgeschmackes widerstreben. Es gibt allerlei kleine Hilfsmittel, um das Hinunterschlucken zu befördern, z. B. ein leichtes Hinabziehen des Unterkiefers von aufsen, ähnlich dem bei Narkosen üblichen englischen Handgriff usw.

Bei der notwendigen Übung und Geduld gelingt es auf diese Weise, jegliches flüssige Medium quantitativ zu verfüttern.

Für die Bakterien-Fütterungen fertigte ich mir eine Glasöse an, die dem von Metschnikoff in seiner Arbeit »Recherches sur le choléra et les vibrions« beschriebenen Instrument ähnelte. Es gelang mit dieser Öse leicht, den Milzbrandbazillenbrei oder die Tuberkelbazillenhäute den Tieren ohne jede Verletzung (seitlich durch die Zahnreihen hindurch) in die Mundhöhle einzuführen.

Jedenfalls scheint mir die von mir angewandte Methodik besser, als wenn man Milch als Vehikel benutzt. Gegen die Verfütterung mit Kuhmilch ist ganz besonders in Betracht zu ziehen, dafs dieselbe ungefähr dreimal so viel Salzsäure bindet wie beispielsweise Frauenmilch, es wird damit also dem Magen

1) Zu den ersten Fütterungen mit hämolytischem Serum und mit Tuberkelbazillen dienten gewöhnliche kalibrierte Pipetten, alle übrigen wurden mit solchen von 2 ccm Inhalt, die an ihrem Ende einen derben Gummiball trugen, vorgenommen.

2) Mehr als 2 ccm Flüssigkeit auf einmal zu geben, ist nicht rätlich. Der Magen eines 70 g schweren neugeborenen Meerschweinchens fafste — wie ich mich durch Wägung überzeugte — 2,19 g Wasser.

ein gut Teil seines Denaturierungsvermögens genommen. Weshalb ich bei den Bakterien dazu gekommen bin, dieselben trocken zu verabreichen, wird an späterer Stelle ausgeführt werden[1]). Den Einwand, dafs die nicht in Flüssigkeiten aufgeschwemmten Mikroben viel weniger Möglichkeit haben, mit der Magendarmwand in direkte Berührung zu treten und durch dieselbe durchzudringen, kann ich auf Grund von Beobachtungen mit dem B. prodigiosus widerlegen. Es zeigte sich nämlich, wenn eine Stunde nach der Fütterung die Sektion vorgenommen wurde, gerade an den äufseren, der Schleimhaut naheliegenden Teilen des Magens der Speisebrei rosarot gefärbt (zumeist bedeutend stärker als in der Mitte), und die Untersuchung eben dieser Teile ergab eine Unmasse von Prodigiosuskeimen. —

Über die Vorversuche der Verfütterung von Mikrokokkus tetragenus gehe ich schnell hinweg, da sie mir in der Hauptsache nur zur Feststellung der geeigneten Fütterungs- und Untersuchungstechnik dienten. Der Tetragenus selbst war für das Meerschweinchen wenig virulent, so dafs ein spontaner Tod der Tiere überhaupt nicht zu erwarten war. Von den 5 genau untersuchten Tieren konnte bei keinem in irgendeinem Organ noch Mikrokokkus tetragenus aufgefunden werden.

Versuche mit dem Milzbrandbazillus.

Über seine mit Much ausgeführten Milzbrandexperimente gibt von Behring im 8. Heft seiner Beiträge Näheres an. Darnach hat er abgewogene Mengen junger sporenfreier Agarkulturen, in gekochter Milch suspendiert, mittels einer Pipette an die kleinen Tiere verfüttert. Während ausgewachsene Meerschweinchen die Fütterung mit solchen sporenfreien Milzbrandbazillen, welche für sie nach subkutaner Impfung sicher tödtlich sind, ohne Schaden vertrugen, starben ganz junge Meerschweinchen, auf die gleiche Art gefüttert, an Milzbrand wie nach subkutaner Injektion. Fünf Experimente führte von Behring des Genaueren an. Es sei erlaubt, das Wichtigste von ihnen wieder-

1) Beim Kapitel »Tuberkelbazillen«.

zugeben, denn sie müssen als Vergleichspunkte für meine eigenen Versuche dienen. Die ersten vier sind mit einem Milzbrandbazillus angestellt, der für Meerschweinchen avirulent war.

Nr. 1 und 2 waren neugeborene Tiere, mit je 0,1 g einer eintägigen Axb.[1])-Agarkultur gefüttert. Bei Nr. 1 fanden sich eine Stunde nach der Fütterung aufser im Darmkanal keine Axb in den Organen. Bei Nr. 2 waren in der Magenschleimhaut und zwar in der obersten Schicht, spärlich Axb. »Die inneren Organe liefsen bei mikroskopischer Untersuchung und bei der üblichen kulturellen Untersuchung von kleinen Impfproben keine Bazillen erkennen. Dagegen gingen aus 1,5 ccm Blut, die wir auf Agar in einer Petri-Schale ausgossen, mehrere Axb-Kolonien an und aus einem anderen Teil des in einem Bouillon-Reagenzglas aufgefangenen Blutes kam es gleichfalls zum Wachstum einer typischen Milzbrandkultur. Die mikroskopische Untersuchung des frisch aufgefangenen Blutes und die Überimpfung einer Platinöse voll Blut auf Agar hatte ein negatives Ergebnis.«

Bei Nr. 3 wurden durch das Plattenkulturverfahren 6 Keime pro 1 ccm Blut nachgewiesen. »Bei diesem Meerschweinchen gelang auch der Axb-Nachweis für ein in der Nähe des Blinddarms gelegenes Lymphknötchen in der Radix mesenterii.«

Nr. 4. »Von einem 8 Stunden alten Meerschweinchen wurde 20 Stunden nach der Fütterung 1 ccm Blut an der Art. femoralis entleert und nach Zusatz von etwas Bouillon auf Petri-Schalen ausgegossen. Es ging darnach nur 1 Axb-Kolonie an. 24 Stunden später wurde etwas Blut aus der Vena jugularis entnommen; in dieser Blutprobe konnten wir wieder mikroskopisch Axb nachweisen. 6 Stunden nach der zweiten Blutentnahme ging das Tier (an Erschöpfung?) zugrunde. Wir konnten nach der Sektion weder im Tubus alimentarius, noch im Blut und in den Organen Axb auffinden.«

v. Behring glaubt darnach, dafs avirulente Milzbrandbazillen normalerweise die Wandung des Tubus alimentarius durchdringen und in die Blutbahn gelangen können. Als Prä-

1) Die Abkürzung »Axb« = Anthraxbazillus übernehme ich von Behring.

dilektionsstellen für den Bazillendurchtritt sieht er Magen- und Blinddarmwandung an.

Der fünfte Versuch, den er in extenso veröffentlicht, ist mit einem Axb angestellt, der für Kaninchen, aber nicht für Meerschweinchen avirulent war.

Das Tier starb 3 Tage nach der Verfütterung von 0,04 g Agarkultur.

»Bei der alsbald hinterher ausgeführten Untersuchung fanden wir mikroskopisch Axb in der Magenwandung und im Blinddarminhalt.... Sehr reichlich war der Axb-Befund in den mesenterialen und retroperitonealen Lymphdrüsen, sowie in der Leber, weniger reichlich in der Milz.«

»Als besonders bemerkenswerten Befund möchten wir aus den hierhergehörigen Versuchsreihen noch das Durchwachsen von Milzbrandfäden durch die Magenwand hervorheben. Einen solchen Befund haben wir bei einem Meerschwein konstatiert, welches im Alter von 8 Stunden bei einem Gewicht von 85 g wie gewöhnlich von uns stomachal mit Axb infiziert worden war. 7 Stunden nach der Fütterung fiel das Tier durch seine grofse Mattigkeit und Muskelschlaffheit auf. Wir töteten es in diesem Zustande und fanden auf mikroskopischem Wege Axb, aufser im Magen, an keiner Stelle des Tubus alimentarius. Im Magen liefsen sich einige zu langen Fäden ausgewachsene Bazillen durch die ganze Dicke der Wandung verfolgen. Während die mikroskopische Untersuchung des Blinddarms und seines Inhalts ein negatives Ergebnis hatte, fanden wir ferner in einem kleinen mesenterialen Lymphknoten, welcher in der Nähe des Blinddarms gelegen war, mehrere Axb. Die mikroskopische Untersuchung des Blutes und der Organe gab überall ein negatives Resultat; aber nach reichlicher Überimpfung von Blut in Bouillon bekamen wir eine typische Milzbrandkultur.«

Vergleichen wir mit diesen Befunden unsere eigenen Resultate. Ich habe zwei verschiedene Milzbrandstämme zu meinen Experimenten benutzt, die ersten Versuche sind ausgeführt mit einer in der Sammlung des hygienischen Institutes befindlichen Kultur, bezeichnet »Milzbrand Emmerich Mäusepassage«. Den

zweiten Stamm verdanke ich der Güte des Herrn Prof. Paltauf in Wien.

Einer jeden Versuchsreihe ging die mikroskopische Untersuchung der zu verfütternden Kultur voraus und die Kontroll-Impfung eines Meerschweinchens mit einer geringsten Kulturmenge parallel.

I. Versuche mit Axb „Emmerich Mäusepassage".

Dieser Stamm tötete zu Beginn der Versuche eine Maus in weniger als 20 Stunden, ein Meerschweinchen in 46$^1/_2$ Stunden. Im Laufe der Experimente wurde durch die weiteren Tierpassagen eine Virulenzsteigerung herbeizuführen getrachtet. Das Material zu diesen Passagen boten die Kontrollmeerschweinchen, aus denen stets der für die folgende Reihe verwendete Milzbrandbazillus neu gezüchtet wurde.

1. Reihe. 27. I. 1904.

Kontrolle: Ein 90 g schweres Tier stirbt, mit geringster Menge geimpft, nach 46$^1/_2$ Stunden. Obduktion ergibt typischen Milzbrand (im Herzblut wenige, in Milz sehr viele Axb).

Die vier gefütterten Tierchen waren wenige Stunden alt, die 16stündige Axb-Kultur erwies sich als vollkommen sporenfrei.

1. Junges R I, 95 g schwer, erhält mittels Glasöse 0,006 g Axb[1]), bleibt völlig gesund.

2. Junges R II, 90 g schwer, erhält per os 0,015 g Axb, bleibt völlig gesund.

3. Junges S I, 95 g schwer, erhält per os 0,049 g Axb.

4. Junges S II, 90 g schwer, erhält per os 0,072 g Axb. Beide Tiere bleiben völlig gesund. (Die Beobachtung erstreckte sich auf mindestens 1 Woche, meist auf viel längere Zeit.)

Gleichzeitig mit diesen jungen Tieren wurden drei alte Meerschweinchen, zwischen 320 und 360 g Gewicht, mit der gleichen Agarkultur (zu jedem Versuch waren zahlreiche Röhrchen vorbereitet) gefüttert, das eine, nachdem der Magensaft

---

1) Die Bazillenmenge wurde in der Weise bestimmt, dafs das Gewicht der Kulturröhrchen oder Kölbchen direkt vor und direkt nach der Fütterung auf der chemischen Wage aufgenommen wurde. Die Differenz der beiden Werte zeigte die Bazillenmenge an. Natürlich wurde von einem Abbrennen des Wattepfropfens abgesehen und das Mitnehmen von Kondenswasser vermieden.

vorher mit 10 ccm einer 5proz. Sodalösung neutralisiert war. Verfütterte Axb-Menge zwischen 0,05 und 0,07 g. Die alten Tiere blieben ebenfalls völlig gesund.

2. Reihe. 4. II. 1904.

Kontrolltier zwischen 30. und 45. Stunde nach der Impfung gestorben. Obduktion: Typischer Milzbrand. In Herzblut und Leber mäfsige Axb-Mengen, in Milz aufserordentlich reichliche Axb-Exemplare.

Die gefütterten Meerschweinchen waren $1^1/_2$ Tage alt, die 17stündige Kultur war sporenfrei.

5. Junges Y I, erhält 0,075 g Axb per os.

6. Junges Y II, erhält 0,052 g Axb per os.

Beide Tiere bleiben völlig gesund.

Drei gleichzeitig mit bedeutend höheren Axb-Mengen (0,1 bis 0,23 g) behandelte alte Meerschweinchen, z. T. wieder mit durch Soda neutralisiertem Magensaft, blieben ebenfalls gesund.

In dem einem gefütterten Tier nach 3 Tagen entnommenen Kot gelang es weder mikroskopisch noch durch Kultur oder Tierversuch mehr, Axb nachzuweisen.

3. Reihe. 12. II. 1904.

Seit der zweiten Meerschweinchenpassage bildete der Axb aufserordentlich schnell (in 15—16 Stunden) reichliche freie Sporen. Schliefslich wurde eine 6 Stunden alte Kultur völlig sporenfrei befunden.

Das Kontrolltier starb in weniger als 2 Tagen an typischem Milzbrand.

7. Junges T I, 3 Tage alt, 125 g schwer, erhält stomachal 0,037 g Axb einverleibt.

Das Tier bleibt völlig gesund.

In dem $17^1/_2$ Stunden nach der Fütterung abgedrückten Kot liefsen sich weder mikroskopisch, noch durch Kultur (Bouillon, Agar, Gelatine), noch auch durch den Tierversuch Axb nachweisen.

4. Reihe. 17. II. 1904.

Die benutzte Agarkultur war sporenfrei. Das geimpfte Kontrolltier ging nach 2mal 24 Stunden an Milzbrand ein. Ein weiteres Kontrolltier, mit einer an der Platinspitze kaum mehr sichtbaren Axb-Menge infiziert, starb nach 3mal 24 Stunden an Milzbrand. Die Jungen waren bei der Fütterung 2—3 Tage alt und 90 g schwer.

8. Junges α I, erhält mittels Glasöse 0,045 g Axb.

9. Junges α II erhält per os 0,0725 g Axb.

Beide Tiere bleiben völlig gesund.

Sofort nach der Fütterung werden die beiden Tierchen in ein leeres Glasgefäfs gebracht, wo 6 Stunden lang ihr Kot aufgefangen wird. Von diesem werden 5—6 Ballen mit 1 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung verrieben. Die hiervon angefertigten Präparate zeigen zahlreiche Stäbchen, die wie Axb aussehen. Ein Teil dieser Stäbchen erweist sich als sporenhaltig (wobei die Frage offen gelassen werden kann, ob die Sporen erst nach dem Gelangen des Kots an die Aufsenwelt sich gebildet haben). Auf den verschiedensten Kulturmedien gehen reichlich Milzbrandbazillen auf. Es werden mit der Kotverreibung eine Anzahl Agarplatten hintereinander beschickt. Auf der vierten Platte wachsen überhaupt nur Axb.

Einem älteren Meerschweinchen werden 5 Kotballen in eine Hauttasche über dem Genitale gebracht. Das Tier wird am 9. Tag darnach tot aufgefunden. Die Obduktion ergibt Ödem an den Inguinalbeugen, grofse Milz. Im Herzblut wenig, in Leber mäfsig viel, in Milz aufserordentlich viel Axb. Kulturen aus den verschiedenen Organen zeigen Axb in Reinkultur.

Es ist also festgestellt, dafs der Milzbrandbazillus aufserordentlich schnell den Intestinaltraktus wieder verläfst. In dem in den ersten 6 Stunden nach der Fütterung entleerten Kot waren Axb in grofser Anzahl vorhanden. Dagegen waren schon $17^1/_2$ Stunden nach der Verabreichung reichlicher Mengen auf keine Weise mehr auch nur vereinzelte Exemplare zu finden.[1] Durch das Passieren des Darmes, vor allem des Magens, war der Milzbrandbazillus seiner pathogenen Kraft nicht beraubt worden.[2] Die Verlängerung der Frist bis zum Tode bei dem geimpften Meerschweinchen ist wahrscheinlich nicht zu erklären aus einer Abschwächung der Pathogenität, sondern aus der Schwierigkeit der Bazillen, aus dem umhüllenden Kot in die Blutbahn zu gelangen.

---

1) Aus späteren Versuchen geht hervor, dafs im Magen und Darm sich auch in der zweiten Hälfte des zweiten Tages nach der Fütterung noch einzelne Axb nachweisen lassen.

2) Wenn die an erwachsenen Meerschweinchen erhaltenen Resultate von Falck richtig sind, dafs der Magensaft die freien Axb tötet und nur einen Teil der freien Sporen unversehrt läfst, so würde sich also auch hieraus ein Unterschied zwischen der desinfizierenden Tätigkeit des Magens neugeborener und erwachsener Meerschweinchen ergeben.

5. Reihe. 26. II. 1904.

Dies ist der einzige Fütterungsversuch, wo aus augenblicklichem Mangel kein Meerschweinchen als Kontrolltier verwendet wurde. Die geimpfte Maus starb erst nach 4 Tagen; die benutzte Kultur hatte also aus einem unkontrollierbaren Grund an Virulenz abgenommen. Durch Züchtung aus dem Tierkörper war eine starke Virulenzsteigerung wieder möglich, es wurden aber doch die weiteren Experimente mit einem neuen Axb-Stamm vorgenommen. Der Vollständigkeit halber führe ich den Versuch hier an:

10. Junges γ I, 105 g schwer, wenige Stunden alt, erhält stomachal 0,019 g sporenhaltiger Axb beigebracht. Es bleibt völlig gesund.

II. Versuche mit dem Wiener Axb-Stamm.

Dieser Stamm tötete zu Beginn der Versuche eine Maus in 10—20 Stunden (über Nacht), ein Meerschweinchen in ungefähr einem Tag.

6. Reihe. 24. V. 1904.

Kultur 6 Stunden alt, völlig sporenfrei. Todeszeit des Kontrolltieres nicht genau festzustellen, da es nach etwas über 2 Tagen in stark fauligem Zustand aufgefunden wird. Mikroskopische und kulturelle Untersuchung ergibt in Milz, Leber, Herzblut Axb und Bac. aërogenes.

Alter der gefütterten Tiere 24 Stunden.

11. Junges p I, 90 g schwer, erhält **0,333 g Axb per os**, also eine ganz aufserordentliche Menge.

Nun wollte ich es mir nicht daran genügen lassen, einfach zu beobachten, ob die Tiere sterben oder nicht, sondern in diesem und dem folgenden Fall verfolgte ich die Absicht, kurze Zeit nach der Fütterung, im Blut und in den Organen nachzusehen, ob sich dort nicht einzelne Axb durch genaue bakteriologische Untersuchung nachweisen liefsen. Hierbei war vor allem eine Gefahr zu vermeiden, dafs nämlich die herauszunehmenden Organe resp. die anzulegenden Kulturen durch Milzbrandbazillen, die aus dem Kote stammten und mit diesem an den Körperhaaren klebten, verunreinigt würden. Ich wandte deshalb die im folgenden beschriebene Technik an: das auf das Operationsbrett aufgespannte Tier wurde so tief narkotisiert, dafs jegliche

Schmerzempfindung sicher geschwunden war.[1]) Dann wurde es an Bauch-, Brust- und Halshaut rasiert, hierauf mit Seife, Alkohol, Äther und Sublimatalkohol sorgfältig desinfiziert. Nun wurde die Brusthaut nach beiden Seiten hin abpräpariert und (mit immer neuen Instrumenten) die Brusthöhle durch Abtragung der gesamten vorderen Brustwand breit eröffnet. Der Herzbeutel wurde aufgeschnitten und nun mit einer gutschliefsenden Pravazspritze Blut direkt aus dem Herzen angesaugt. Wenn hierdurch keine genügende Menge erhalten werden konnte, so war auch nach dem Anschneiden des Herzens in die Brusthöhle ausgeflossenes Blut leicht aufzusaugen und zur Untersuchung benutzbar.

Nach der Blutentnahme völlige Tötung des Tieres und nun, unter stetigem Wechseln der Instrumente, Obduktion unter allen Kautelen.

Im vorliegenden Fall, wo Blutentnahme und Obduktion nach 17 $^3/_4$ Stunden vorgenommen wurden, waren Organveränderungen nicht nachweisbar.

Ausstrichpräparate vom Mageninhalt ergaben: Charakteristische Axb in geringer Anzahl (viele Gesichtsfelder frei), meist mehrere Exemplare beisammen. Im Prozessus-Inhalt fanden sich noch ziemlich viele Axb, auch zumeist zu mehreren Exemplaren beisammenliegend.

Quetschpräparate von Mesenterialdrüse, Milz und Leber (mit dem Pistill angefertigt) zeigten keine Axb.

Bouillonkulturen von den im Mörser zerquetschten Prozessusdrüsen, von Milz, von Leber, sowie die von ihnen nach 3 Tagen gegossenen Agarplatten ergaben keine Milzbrandbazillen.

$^3/_4$ ccm des aus dem Herzen gewonnenen Blutes wurden mit gleich viel Bouillon vermischt, später wurde mit dieser ganzen Flüssigkeit eine Agarplatte gegossen: sie blieb steril.

Agarplatten, direkt angelegt von Leber und Milz, zeigten ebenfalls völliges Freisein von Axb.

Platten, angelegt aus Magen- und Cöcalinhalt, ergaben zahlreiche resp. mäfsig viele Axb-Kolonien.

Während also im Magen und Darm sowohl mikroskopisch wie kulturell noch Milzbrandbazillen sich

---

1) Der Versuch war mir sehr unangenehm. Indes fehlte dem Tier sicher jede Empfindung, und es wurde sofort nach der Blutentnahme zu Tode narkotisiert. Auf andere Weise war eine zweifelsfreie reichliche Blutentnahme nicht zu bewerkstelligen.

fanden, konnten im Blut, den inneren Organen und Darmdrüsen bei reichlich verarbeitetem Material keine solchen nachgewiesen werden.

Ich versuchte nun, ob vielleicht ein Durchtreten oder Durchwachsen der Bazillen durch die Magenwand — wie von Behring es beschreibt — durch histologische Untersuchung sich zeigen lasse. Ein grofser Teil des Magens wurde in Serienschnitte zerlegt.

Es konnte aber nirgends ein Durchtritt der Axb beobachtet werden.

12. Junges n I, 100 g schwer, erhält per os 0,022 g Axb. Nach 41³/₄ Stunden wird es auf dieselbe Weise getötet wie p I, die Organe werden auf die gleiche Art verarbeitet.

Ausstrichpräparate aus dem Mageninhalt: Keine sichern Axb

Ausstrichpräparate aus dem Prozessusinhalt: Wenige Exemplare von Axb.

Quetschpräparate aus Milz, Leber und Mesenterialdrüse: Keine Axb.

Bouillonkulturen von Prozessusdrüse (die ganze Drüse verarbeitet) Leber (⁴/₅ des ganzen Organs verwendet) und Milz (das halbe Organ verwendet) zeigen bei tagelanger Beobachtung kein Wachstum von Axb, ebensowenig eine Reihe nach 4 Tagen von ihnen ausgesäter Agarplatten.

Agarplatten direkt angelegt aus 1 ccm Herzblut (mit Bouillon verdünnt), Leber und Milz ergeben gleichfalls ein negatives Resultat.

Aus einer grofsen Öse vom Mageninhalt konnten auf Agarplatten noch zwei Axb-Kolonien gezüchtet werden, vom Cökalinhalt eine mäfsige Anzahl von solchen.

Der ganze Magen wurde in 6 Teile zerlegt, und nach der Härtung in Alkohol wurden dieselben zu Schnittserien verarbeitet. Ein Teil diente (wie bei dem vorigen Tier) zur Diesefärbung[1]), der andere Teil wurde auf Bakterien untersucht. Im ganzen waren es gegen 2000 Schnitte. Bei sorgfältigstem Durchsuchen finden sich nur an einigen Stellen mitten unter Resten von Gras oder Heu im Lumen des Magens einige Milzbrandbazillen. Schleimhaut, Submucosa und dem Magen anliegendes kleines Lymphknötchen sind völlig frei von ihnen.

13. Junges n II, 110 g schwer, erhält per os 0,028 g Axb. Es bleibt im weiteren Verlauf völlig gesund.

---

1) Vergl. Anhang II.

7. Reihe.

Von jetzt ab machte sich bei dem Wiener Milzbrandbazillus eine Erscheinung geltend, die bereits beim ersten nach einer Reihe von Tierpassagen unangenehm aufgefallen war, nämlich das ungemein rasche Auftreten freier Sporen. Wollte man zur Verfütterung genügende Mengen Axb erlangen, so konnte man nicht leicht unter 5 Stunden alte Agarkulturen benützen. Es zeigten sich aber schon in dieser Zeit freie Sporen. Das Protokoll über die 7. Reihe sagt wörtlich[1]: »In einer grofsen Anzahl von Fäden finden sich (nach 5 Stunden) bereits die Sporen gebildet, ja es liegt schon eine geringe Anzahl von Sporen einzeln da, zum Teil mit einem geringen, noch färbbaren Mantel umgeben, ein ganz kleiner Teil liegt schon völlig frei da. Trotzdem wird ein Fütterungsversuch unternommen.«

1. VI. 1904.

Kontrolltier starb nach ca. 24 Stunden. Typischer Milzbrandbefund. Bei der Fütterung waren die Tiere sI und rI etwas über 1 Tag, die Tiere Alt I, Alt II, Alt III etwas über 3 Tage alt.

14. Junges sI, 90 g schwer, erhält per os 0,01 g dieser schwach sporenhaltigen Axb.

Es bleibt völlig gesund.

15. Junges »Alt I«, Gewicht 80 g, erhält per os 0,008 g Axb der gleichen Kultur.

Am 3. VI., also 37 Stunden nach der Fütterung, stirbt das Tier.

Die Obduktion ergibt grofse, blutreiche, rotbraune Milz. In Milz aufserordentlich zahlreiche, in Leber viele, im Herzblut eine Anzahl Axb. Im Mageninhalt keine, im Prozessusinhalt einige Axb. Der Magendarmkanal ist frei von Veränderungen.

Hier also, bei einem mit sporenhaltigen Axb gefütterten Tier, haben wir einen echten Milzbrandtod.

16. und 17. Junge »Alt II und III«, Geschwister des Vorigen, 90 und 100 g schwer, mit je 0,01 g der gleichen Axb gefüttert, bleiben völlig gesund.

---

1) Ich brauche wohl nicht zu versichern, dafs diese Befunde — für die alle ich übrigens Testpräparate aufbewahrt habe — sofort niedergeschrieben wurden, also rein objektive Beobachtungen, unbeeinflufst vom Ausgang des Experimentes, darstellen.

18. Junges r I, 70 g schwer, erhält per os 3 Glasösen einer alten im Eisschrank aufbewahrten, stark versporten Axb-Kultur (eben von der, von welcher die zu den vorstehenden Fütterungen benutzten Kulturen angelegt waren). Während ein damit geimpftes Kontrolltier rasch an Milzbrand starb, blieb dies Tierchen völlig gesund.

8. Reihe. 4. VI. 1904.

Diesmal waren die Axb-Kulturen nur $3^1/_2$ Stunden bei 37° gewachsen. Sie zeigten im Präparat »schön ausgebildete Axb-Fäden, dazwischen liegend noch Sporen (von den eingesäten), z. T. auskeimende Formen. In den neuen Axb aber noch keinerlei Beginn der Sporenbildung.«[1])

Das Kontrolltier starb nach etwas über 1 Tag (typischer Milzbrandtod).

Die am ersten Lebenstage gefütterten Jungen erhielten jedes die Oberfläche von drei Schrägagarkulturen. Eine Wägung der Mengen wurde nicht vorgenommen.

»Bei der Fütterung sträuben sich beide Tiere stark, so daſs vielleicht kleine Verletzungen mit der Glasöse vorgekommen sein können, besonders beim Herausziehen, wo sie von den Zähnen festgehalten wurde. Keine Blutung.«[1])

19. Junges »Jung II , Gewicht 60 g, bleibt nach der Fütterung völlig gesund.

20. Junges »Jung III«, Gewicht 80 g, wird am 7. VI. morgens, nachdem es am vorhergehenden Tag noch völlig mobil war, tot und völlig eventeriert aufgefunden. Es ist nicht zu konstatieren, wann der Tod eingetreten ist. In der Muskulatur finden sich spärliche Axb.

9. Reihe. 7. VI. 1904.

Die verwendete Kultur war $3^3/_4$ Stunden alt, enthielt noch viele eingesäte, aber keine neuen Sporen. »Die mit eingesäten Sporen finden sich an den Stellen, wo das Impfmaterial dick aufgetragen ist, so daſs dort weiſsliche Massen vorhanden sind, während Abstriche von den Stellen, auf denen nur die zarten, frisch gewachsenen Bazillen zu sehen sind, auch keine Sporen mehr enthalten.«

Das Kontrolltier starb nach weniger als 24 Stunden (typischer Axb-Befund). Die gefütterten Tierchen waren $1^1/_2$ Tage alt, wogen 50, 50 und 70 g.

---

1) Vgl. die Fuſsnote der 7. Reihe.

21., 22. und 23. Alle drei Tierchen (c II, c III, d I) erhielten je 0,1 g Axb per os nach 5stündigem Hungern. Sie blieben völlig gesund.

10. Reihe. 7. VI. 1904.

Gleichzeitig mit dem vorigen Versuch wurde eine Verfütterung einer reich versporten über 8 Tage im Eisschrank aufbewahrten Axb-Kultur vorgenommen.

Während das Kontrolltier in weniger als 24 Stunden starb, blieben

24., 25. und 26. die Tierchen e I, e II und e III, 40, 50 und 55 g schwer, 1½ Tage alt, gefüttert mit je 0,033 g Axb, am Leben.

11. Reihe. 9. VI. 1904.

Einen letzten Versuch nahm ich schliefslich mit einer 24 Stunden alten Agarkultur vor, welche von der Kultur stammte, mit der die 9. Reihe behandelt wurde.

»Es sind schöne Fäden, die zum grofsen Teil versport sind. Ganz aufserordentlich viel freie Sporen.«

Ein Kontrollversuch ist hierbei nicht vorgenommen.

Die Tierchen waren wenige Stunden alt.

27. Junges t III, 60 g schwer, erhält 0,1 g dieser Kultur per os, bleibt völlig gesund.

28. Junges t IV, 65 g schwer, erhält 0,033 g der gleichen Kultur, stirbt nach 3 Tagen. Die Obduktion und mikroskopische Untersuchung ergibt typischen Milzbrandbefund.

Ziehen wir in Kürze das Fazit aus diesen Milzbrandversuchen, so sehen wir, dafs auch die Verfütterung sehr grofser Mengen des Axb ohne jeglichen Nachteil für das neugeborene Meerschweinchen vorgenommen werden kann. Von den 28 gefütterten jungen Tieren sind 3 an typischem Milzbrand gestorben. Alle drei hatten sporenhaltige Kulturen erhalten. Wie die Protokolle ergeben, waren bei Tier 15 und 28 neugebildete freie Sporen vorhanden, die für Fall 28 verwendete Kultur zeigte sogar aufserordentlich zahlreiche Dauerformen, die 11. Reihe war nämlich direkt als Sporenfütterung gedacht. Beim dritten Tier (20) waren bei der Fütterung infolge des Sträubens vorgekommene Verletzungen wahrscheinlich, die benutzte Kultur enthielt noch von den eingesäten Sporen.

Selbst dieser sporenhaltige Axb konnte aber nicht bei allen Versuchstieren den Tod herbeiführen, da selbst mit gröfseren Mengen als die gestorbenen Tiere gefütterte Geschwister gesund blieben — es waren vermutlich auch hier minimale Verletzungen die Vorbedingung zum Eindringen der Sporen in den Intestinaltrakt. Solche kleinste Wunden können ja leicht durch scharfe Grashalme oder andere Bestandteile der Nahrung hervorgebracht werden.

Somit bietet der Tod dieser drei Versuchstiere gar nichts Auffallendes. Ist uns ja doch aus einer reichen Literatur bekannt, dafs auch alte Meerschweinchen sterben können, wenn versporte Milzbrandbazillen an sie verfüttert werden. —

Wie die aufserordentlichen Differenzen zwischen den Behring-Muchschen Resultaten und den meinigen zu erklären sind, will ich dahingestellt sein lassen, auf einen Punkt möchte ich aber doch hinweisen.

v. Behring schildert in Heft 8 seiner Beiträge die angewandte Fütterungstechnik: »Bei zurückgebogener Kopfhaltung lassen wir tropfenweise die Flüssigkeit in das weitgeöffnete Maul auf die Zungenwurzel fallen.« Nach diesen Worten scheinen die Autoren beim Öffnen des Maules ihrer Versuchstiere irgend welche Gewalt gebraucht zu haben, da unter normalen Bedingungen von einem »weit geöffneten Maul« nicht die Rede sein kann. Hierbei sind wahrscheinlich kleine Verletzungen der Mundschleimhaut entstanden, durch welche dann die Infektion leicht vor sich gehen konnte. Bei grofsen Tieren, die ein starkes und resistentes Pflasterepithel der Mundhöhle haben, darf man solche Manipulationen viel eher riskieren, ohne Verletzungen befürchten zu müssen. —

Als ich die Ehre hatte, im Februar dieses Jahres Exzellenz von Behring einen grofsen Teil meiner Resultate zu demonstrieren, machte er mir den Einwand, meine Milzbrandbazillen seien wohl für Meerschweinchen pathogen gewesen, ob aber für Kaninchen, das sei zweifelhaft. Die von ihm benutzten Bazillen seien teilweise auch Kaninchen-pathogen und ein Vergleich zwischen unseren Stämmen ginge nicht an, da die Kaninchen-tötenden Axb

höhere Virulenz besäßsen wie die nur für Meerschweinchen pathogenen. Ich nahm sofort mit meinem Wiener Milzbrandbazillus, den ich noch zur Hand hatte, das entsprechende Experiment vor.

21. II. 1905. Kaninchen, 3500 g schwer, mit kleiner Öse am Rücken infiziert. Tod nach $4^1/_2$ Tagen. Obduktion ergibt typischen Milzbrandbefund. In Leber und Milz massenhafte Axb, im Herzblut aufserordentlich viele Bazillen. Aus allen Organen werden Axb in Reinkultur gezüchtet.

Somit zeigte sich also auch dieser Stamm als exquisiter Kaninchentöter.

Ich führte den Versuch, dem Wunsche von Exzellenz v. Behring folgend, aus, ich mufs aber sagen, dafs für ein Experiment am Meerschweinchen nach meiner Auffassung auch ein solcher Bazillus genügt hätte, dessen Pathogenität eben für dieses Tier nachgewiesen war. (Hierzu bitte ich den oben zitierten Versuch 5 von Behring-Much nachzulesen.)

Nachschrift: Durch das gütige Entgegenkommen von Exzellenz v. Behring konnte ich in letzter Zeit übrigens auch noch eine Versuchsreihe mit einem seiner Kaninchen-pathogenen Axb-Stämme (I) vornehmen. Ich verfütterte eine Kultur, die noch keine freien Sporen enthielt, aber schon aufserordentlich viele eben noch von schmalem Protoplasmasaum umgebene Sporen (25 Stunden bei 22° auf Agar gewachsen). Diese Kultur, in Bouillon gebracht und bei 80° über eine halbe Stunde im Wasserbad gehalten, zeigte im Brutofen noch starkes Wachstum; es hatten demnach die mit dem Protoplasmasaum umhüllten Sporen schon eine aufserordentliche Resistenz. Das am 19. VI. 1905 mit kleinster Platinöse geimpfte Kontrolltier (ϱϱ I) starb nach 32—36 Stunden an Milzbrand. 6 neugeborene Meerschweinchen (zwischen 70 und 85 g schwer, $1^1/_2$—$3^1/_2$ Tage alt), gleichzeitig mit je 0,1 g Axb, suspendiert in je 1 ccm Kuhmilch [also ganz nach v. Behrings Anordnung] gefüttert, blieben völlig gesund.

Versuche mit Tuberkelbazillen.

Die folgenden Experimente gehören dem Gebiet der Fütterungstuberkulose an.

Ich kann hier aber um so eher absehen von einem historischen Überblick über die Literatur derselben, weil bei Neugeborenen Fütterungen mit dem Tuberkelbazillus oder Produkten der Tuberkulose aufser von v. Behring bisher nicht vorgenommen wurden. Erwähnen will ich nur, dafs die ersten positiven Fütterungsversuche an erwachsenen Tieren schon 1868 publiziert sind (Chauveau ev. auch Klebs), und dafs die Infektion des Meerschweinchens vom Darmkanal aus Parrot zum erstenmal gelungen ist.

Gute Zusammenstellungen über die Fütterungstuberkulose findet man in den Arbeiten von Spina, Johne, Biedert, Wesener und ganz neuerdings bei Nebelthau.

v. Behring selbst hat seine Versuche an neugeborenen Tieren noch nicht ausführlich veröffentlicht, die bisher allein erschienene Übersicht über seine Ergebnisse habe ich in der Einleitung angeführt. Meine eigenen Versuche, im ganzen 40, wurden vorgenommen mit einem seit längerer Zeit im hygienischen Institut fortgezüchteten, vom Menschen stammenden Tuberkelbazillus.

Die Prüfung desselben geschah nach der von Kossel und seinen Mitarbeitern im Reichsgesundheitsamt zur Unterscheidung zwischen Typus bovinus und humanus ausgearbeiteten Methode (Trocknung der Bazillen auf sterilem Fliefspapier. Wägung von 0,01 g Bazillen auf tariertem sterilisiertem Uhrschälchen. Verreiben mit 1,0 phys. Kochsalzlösung in sterilem Mörser. Injektion ohne Verletzung der Fascie) an einem 2480 g schweren Kaninchen. Als der Tod nach 11 Wochen an einer interkurrenten Lungenerkrankung erfolgt war (auch mikroskopisch als nicht tuberkulös identifiziert), zeigte sich an der Injektionsstelle im subkutanen Bindegewebe ein haselnufsgrofser Tumor, der sich beim Aufschneiden als ein mit weifsgelblichem dickem

rahmigem Eiter gefüllter Abszefs erwies. Sonst nirgends eine Spur von Tuberkulose.

Nach intraperitonealer Injektion von ungefähr 0,01 g der Bazillenreinkultur, aufgeschwemmt in Bouillon, starb ein 450 g schweres Meerschweinchen η nach 20 Tagen, ein 420 g schweres Meerschweinchen ϑ nach 27 Tagen. Die verfütterten Kulturen waren stets zwischen 4 und 6 Wochen alt. Das Gewicht der zur Fütterung benutzten Mengen wurde durch die chemische Wage bestimmt. Zu Anfang verrieb ich die abgewogenen Bazillenhäute sorgfältig in Bouillon und nahm darnach die Verfütterung mittels Pipette vor. Als sich aber herausstellte, dafs bei einer Aufnahme der Tuberkelbazillen[1]) durch Vermittelung von Flüssigkeit leicht eine Aspiration vorkommt, ein Umstand, der die Deutung der Experimente wesentlich erschweren kann, so ging ich dazu über, die von der Glyzerinbouillon abgehobenen Tb-Häute mittels meiner Glasöse den Meerschweinchen in das Maul einzuführen. Mit beiden Methoden gelang es schnell, die gewünschte Dosis den jungen Tieren beizubringen.

Von meinen 40 Versuchen sind 26 mit Bazillenaufschwemmung in Bouillon vorgenommen. Das erste Versuchstier (δ I) starb an Aspiration, 4 Meerschweinchen waren alte Muttertiere. Somit enthält diese 1. Reihe 21 Verfütterungen an neugeborene Meerschweinchen. Die 2. Reihe, in der die Tb den jungen Tieren nur trocken beigebracht wurden, enthält demnach 14 Versuche.

Ich begnügte mich nicht damit, die Tiere nach längerer oder kürzerer Zeit zu obduzieren, sondern untersuchte jede nicht ganz gewöhnliche Erscheinung histologisch und vor allem nahm ich bei den Organen, wo makroskopisch die Diagnose nicht mit Sicherheit zu stellen war, genaue Untersuchungen fast ausnahmslos an Serienschnitten vor.[2]) Frühzeitig nach der Fütterung war

1) Ich werde zur Erleichterung künftig hierfür die Bezeichnung Tb gebrauchen.

2) Für oftmalige Prüfungen meiner makro- und mikroskopischen Befunde will ich nicht versäumen, meinem Mitarbeiter am Institut, Herrn Privatdozenten der Pathologie, Dr. Robert Röfsle aus Kiel, auch an dieser Stelle den herzlichsten Dank auszusprechen.

es zumeist nicht möglich, in den Drüsen die Tb in Schnitten resp. in Quetschpräparaten nachzuweisen. Ich überimpfte deshalb eine grofse Reihe von Drüsen, auch Blut, an weitere Meerschweinchen. Diese Versuche haben so eigenartige und bemerkenswerte Resultate ergeben, dafs ihnen ein eigenes Kapitel (»Die Knötchenlunge«) gewidmet werden mufs.

In dem Folgenden gebe ich eine kurze Darstellung der Fütterungsergebnisse. Die weite Ausdehnung meiner Arbeit gestattet mir nicht, jedes einzelne Obduktionsprotokoll in extenso abzudrucken; ich erwähne deshalb nur die wichtigen Befunde und behalte mir eine ausführlichere Veröffentlichung vor, falls sie aus irgend welchen Gründen noch nötig erscheint.

Zum Verständnis der Protokolle will ich bemerken, dafs unter Halsdrüsen die submentalen und Halsdrüsen gemeint sind, und dafs ich zwischen beiden nur ausdrücklich dann unterschieden habe, wenn sie sich verschieden verhielten. Als Leberhilusdrüse habe ich ein (oder mehrere) Drüschen bezeichnet, die nahe dem Pylorus im Bindegewebe des Leberhilus liegen und sehr häufig tuberkulöse Veränderungen zeigten. Als Prozessusdrüsen ist jene Gruppe von ziemlich grofsen Drüsen angeführt, die einen Teil der zuführenden Lymphgefäfse vom Prozessus vermiformis aus beziehen. Sie stehen aber auch mit anderen Darmpartien in Verbindung. Cöcaldrüse ist die kleine Drüse genannt, die an der Einmündungsstelle des Ileum in das Cöcum liegt. Alle anderen Benennungen sind leicht verständlich. Die sehr häufig vorgenommenen Wägungen der Tiere habe ich hier weggelassen, da durch oftmalige Schwangerschaften (ich war gezwungen, jegliches Tiermaterial zur Züchtung der für die Experimente notwendigen Jungen zu benutzen) und Futterwechsel ziemlich jähe Gewichtsschwankungen entstanden. Im übrigen zeigten sich bedeutendere Gewichtsabnahmen nur bei sehr stark fortgeschrittenen tuberkulösen Prozessen. Die einzelnen Tiere sind in der Reihenfolge angeführt, die ihrer Lebenszeit nach der Fütterung entspricht.

I. Reihe. Verfütterung der Tb in Bouillon.

1. 30. IV. 1904. Junges r II, 50 g schwer, 22 Stunden alt, erhält 0,0028 g Tb.[1]) Getötet nach 87 Tagen.

Obduktion: Überall normaler Befund. Nur die Prozessusdrüsen etwas gelblich verfärbt, vielleicht leicht getrübt. An der linken Tonsille eine ganz kleine gelbliche Einlagerung.

Mikroskopisch: Prozessusdrüse enthält ganz kleine Epitheloidzellentuberkel, erst nach außerordentlich langem Suchen gelingt der Nachweis weniger zweifelloser Tb in der Mitte eines solchen Tuberkels.

Tonsille: Zwei Serien von nahezu 400 Schnitten ergeben keine pathologischen Veränderungen.

Resultat: Isolierte Tuberkulose der Prozessusdrüsen.

2. 30. IV. 1904. Junges μ II, 65 g schwer, 1 Tag 6 Stunden alt, erhält 0,0042 g Tb. Getötet nach 86 Tagen.

Obduktion: Nirgends eine Spur von Tuberkulose. Nur die Prozessus drüsen erscheinen wenig vergrößert (unterlinsengroß), fast ganz durchsichtig An einigen Stellen scheinen aber kleinste weißliche Herdchen zu liegen.

Mikroskopisch (über 100 Schnitte): Die Prozessusdrüse zeigt eine ganz auffallende Tätigkeit. Neben den vorwiegenden völlig normalen Stellen finden sich an manchen Orten Anhäufungen von großen aufgeblasenen, völlig den epitheloiden gleichenden Zellen. Dabei sind deutlich Teilungsvorgänge (große Mitosen) in geringer Zahl sichtbar. An manchen Stellen sieht man schlechte Zellteilungen nach offenbar rasch erfolgten Kernteilungen so daß Bilder entstehen, die an Riesenzellen erinnern, denen aber deren deutliche Protoplasma-Umgrenzung fehlt. Überhaupt sind an manchen Stellen die Kern- und Zellgrenzen undeutlich. Nach sehr langem Suchen gelingt die Entdeckung eines ganz zweifellosen Tuberkelbazillus.

Resultat: Isolierte Tuberkulose der Prozessusdrüsen.

3. 14. V. 1904. Junges ρ III, Gewicht 80 g, 2 Tage alt, erhält 0,021 g Tb (in nur $^1/_2$ ccm Bouillon). Getötet nach 75 Tagen.

Obduktion: Zahlreiche graue Miliartuberkel in Leber und Milz. Eine Leberhilusdrüse ist fast erbsengroß, stark getrübt, aber noch ohne Spur von Verkäsung. Eine der Prozessusdrüsen zeigt vielleicht eine geringe Trübung, ist aber unvergrößert. Drei Halsdrüsen sind stark vergrößert (über Erbsengröße), sehr derb, enthalten im Innern mit gelblichem Käse erfüllte Höhlen. Die Trachealdrüsen sind um ein Geringes vergrößert, schwach getrübt, zu beiden Seiten in der Claviculargegend je eine vergrößerte Drüse. Besonders ist die rechtsseitige fast erbsengroß, stark getrübt, mit zahlreichen weißlichen Nekroseherdchen. Sie liegt in der Gegend der Einmündung des Duct. thoracicus in die V. subclavia.

---

1) So kleine Tb-Mengen wurden nicht direkt abgewogen, sondern erst nach der Aufschwemmung einer größeren Tb-Quantität in einem abgemessenen Volumen Bouillon durch Wegnahme kleiner Bouillonmengen bestimmt.

In der Lunge grau durchscheinende Tuberkel, im rechten Oberlappen gelatinöse Pneumonie.

Resultat: Jedenfalls gleichzeitige Infektion der Hals- und Leberhilusdrüsen. Einbruch in die Blutbahn durch den Ductus thoracicus.

4. 14. V. 1904. Junges ϱ II, 80 g schwer, 2 Tage alt, erhält 0,021 g Tb (in $^1/_2$ ccm Bouillon). Getötet nach 74 Tagen.

Obduktion: Leberhilusdrüse stark vergröfsert (= 2 Linsen), derb, stark getrübt, mit kleinen Nekroseherdchen. Prozessus- und Cöcaldrüsen bis haselnufskerngrofs, stark getrübt, die meisten enthalten mit einem käsigen Brei angefüllte Cavernen Die zu den übrigen Darmabschnitten gehörigen Drüsen ebenfalls tuberkulös verändert. Alles Übrige normal.

Resultat: Isolierte Tuberkulose der Lymphdrüsen des Darmes, wahrscheinlich beginnend in den Prozessusdrüsen.

5. 7. V. 1904. Junges π II, 80 g schwer, $1^1/_2$ Tage alt, erhält 0,028 g Tb. Getötet nach 72 Tagen.

Obduktion: Halsdrüsen aufserordentlich stark vergröfsert, einzelne mehr als zweimal erbsengrofs, verkäst, mit linsengrofsen Erweichungsherden. Eine Prozessusdrüse, nicht vergröfsert, möglicherweise leicht getrübt.

Mikroskopisch: Prozessusdrüse zeigt sich frei von Tuberkulose.

Resultat: Isolierte Halsdrüsentuberkulose.

6. 17. III. 1904. Junges δ II, 70 g schwer, 8 Stunden alt, erhält 0,105 g Tb. Spontan gestorben nach 50 Tagen. Vor dem Tod Lähmung der Hinterbeine.

Obduktion: Sehr verbreitete Tuberkulose, am gröfsten die Lungenhilus- und Trachealdrüsen.

Resultat: Fütterungstuberkulose. Erster Infektionssitz nicht mehr festzustellen.

7. 21. III. 1904. Junges ε I, 110 g schwer, 2 Tage alt, erhält 0,273 g Tb Getötet nach 49 Tagen.

Resultat: Das gleiche wie im vorigen Fall. Am gröfsten die Halsdrüsen.

Bei diesem Tiere wurden Untersuchungen über die Ausscheidung der Tb mit dem Kot angestellt (Verarbeitung wie in den entsprechenden Axb-Versuchen). Während am ersten Tag aufserordentlich viel Tb sich fanden (Häufchen wie Einzelexemplare), zeigten sich schon zweimal 24 Stunden nach der Fütterung nur noch ganz wenige Bazillen, die zumeist in kleine Schleimflöckchen eingehüllt waren. Nach dreimal 24 Stunden konnte in zwei sorgfältig durchsuchten Präparaten nur noch ein zweifelhafter Tb entdeckt werden. Demnach scheinen die Bazillen am Ende des dritten Tages bereits fast

völlig aus dem Darm eliminiert zu sein. Ein Versuch, die Virulenz der Tb nach der Passage des Intestinums festzustellen, mifslang, da das geimpfte Tier an Sepsis zugrunde ging.

8. 16. IV. 1904. Junges T III, 90 g schwer, $1^1/_2$ Tage alt, erhält 0,092 g Tb. Getötet nach 35 Tagen.

Resultat: Vorgeschrittene Tuberkulose, am stärksten Prozessus- und Halsdrüsen. Erster Infektionssitz nicht mehr festzustellen.

9. 11. IV. 1904. Junges V II, 70 g schwer, zwischen 3 und 6 Stunden alt, erhält 0,188 g Tb. Getötet nach 32 Tagen.

Resultat: Weit vorgeschrittene Tuberkulose, am stärksten die Trachealdrüsen befallen. Erster Infektionssitz nicht mehr festzustellen.

10. 11. IV. 1904. Junges V I, 60 g schwer, zwischen 3 und 6 Stunden alt, erhält 0,171 g Tb. Getötet nach 30 Tagen.

Resultat: Hals-, Thorax-, und Abdominaldrüsen tuberkulös, weitaus am vorgeschrittensten die Halsdrüsen. Ein sicheres Urteil, wo der erste Infektionsort war, ist nicht mehr möglich, doch scheint der nach dem Abdomen zu abnehmenden Gröfse der Drüsen zufolge eine primäre Halsdrüseninfektion nicht unwahrscheinlich.

11. 30. IV. 1904. Junges ν I, 50 g schwer, 1 Tag alt, erhält 0,0024 g Tb Getötet nach 28 Tagen.

Obduktion: Am Hals eine olivenkerngrofse Drüse mit zwei in Erweichung begriffenen Käseherden (submental); weiterhin eine über linsengrofse Drüse mit einem Käseherd im Innern. Kleiner Herd im rechten Unterlappen. Trachealdrüsen leicht vergröfsert, ganz wenig getrübt.

Die mikroskopische Untersuchung einiger zum Cöcum und Prozessus gehöriger Lymphdrüsen, bei denen makroskopisch die Diagnose zweifelhaft war, ergab Freisein von Tuberkulose.

Resultat: Primäre Halsdrüsentuberkulose.

12. 16. IV. 1904. Junges T II, 105 g schwer, $1^1/_2$ Tage alt, erhält 0,158 g Tb. Getötet nach 28 Tagen.

Obduktion: Ziemlich weit vorgeschrittene Tuberkulose. Am stärksten befallen beide submentalen Drüsen (über erbsengrofs, mit Kavernen von der Gröfse eines mittleren Schrotkornes). Die Prozessusdrüsen sind kleinerbsengrofs. Die übrigen Drüsen nehmen an Gröfse ihrer Entfernung von Submental- resp. Prozessusdrüse entsprechend ab. Frische Miliartuberkulose. Einbruch in die Blutbahn vermutlich von der stark veränderten rechten Claviculardrüse aus.

Mikroskopisch zeigt eine Prozessusdrüse sich durchsetzt von zahlreichen Tuberkeln, die reich an Riesenzellen sind, auch Tb enthalten. Eine

Plaque des Prozessus vermiformis, in Serienschnitte zerlegt, bietet keine Veränderungen dar.

Resultat: Wegen des ziemlich vorgeschrittenen Prozesses ist der erste Infektionsort nicht sicher feststellbar, es erscheint aber nicht unwahrscheinlich, dafs gleichzeitige Infektion vom Hals und vom Prozessus aus stattgefunden hat.

13. 28. IV. 1904. Junges λ I, 70 g schwer, $2^1/_2$ Tage alt, erhält 0,065 g Tb. Getötet nach 18 Tagen.

Obduktion: Die Lunge zeigt zahlreiche miliare und etwas gröfsere durchscheinende graue Tuberkel. Zahlreiche alte Käseherde in beiden Lungen. Die Trachealdrüsen sind fast erbsengrofs mit alten Verkäsungen. Halsdrüsen wenig vergröfsert, schwach getrübt. Cöcal-, Prozessus-, Leberhilusdrüsen schwach vergröfsert, leicht getrübt. Frische Miliartuberkulose.

Resultat: Hier scheint eine Infektion der Lunge resp. Trachealdrüsen durch Aspiration bei der Fütterung wahrscheinlich. Die Tuberkulose der im Abdomen befindlichen Drüsen könnte vom Thorax aus fortgeleitet sein, könnte aber auch einer Infektion vom Darme aus entstammen.

14. 30. IV. 1904. Junges μ I, 60 g schwer, 1 Tag 6 Stunden alt, erhält 0,0042 g Tb. Getötet nach 17 Tagen.

Obduktion: Peritonitischer Prozefs, ca. 8 Tage alt, fortgeleitet auf die Pleura. Der rechte Mittellappen enthält an seiner Wurzel einen linsengrofsen, verkästen Herd, der gegen die Umgegend nicht völlig scharf abgegrenzt ist, durch dessen Mitte ein Lumen geht, dessen Ränder ebenfalls völlig verkäst sind. An der Trachea und um den rechten Hauptbronchus herum je eine linsengrofse, getrübte, schwach gelbliche Drüse. In der Thoraxapertur eine in gleichem Stadium befindliche, gleichgrofse Drüse. Am Hals eine Anzahl kaum kleinerer Drüsen von gleichem Aussehen.

Prozessusdrüsen gut linsengrofs, schwach gelblich, getrübt. Die übrigen zum Darm gehörigen Lymphdrüsen leicht vergröfsert und getrübt.

Mikroskopisch: Prozessus- wie Trachealdrüse zeigen deutliche Tuberkelbildung mit wenigen gut charakterisierten Tb. Die Tonsille ist völlig normal.

Resultat: Die Tuberkulose der Lunge und der zugehörigen Drüsen ist offenbar durch Aspiration bei der Fütterung entstanden; die Affektion der Prozessusdrüsen ist möglicherweise gleichfalls direkter Infektion zu danken, nicht einer Fortleitung von der Brusthöhle aus (vgl. hierzu 1. und 2).

15. 17. III. 1904. Junges δ III, 70 g schwer, ca. 8 Stunden alt, erhält 0,159 g Tb. Spontanter Tod nach 15 Tagen.

Obduktion: nicht vorgenommen (da ich verreist war). Vgl. die folgende Obduktion.

Bei diesem Meerschweinchen waren im Kote 20 Stunden nach der Fütterung in geringer Menge einzelne Tb nachzuweisen, aber keine Bazillenhäufchen mehr.

16. 16. IV. 1904. Junges T IV, 95 g schwer, 1½ Tage alt, erhält 0,143 g Tb. Spontaner Tod nach 12 Tagen.

Obduktion: Starke Miliartuberkulose. Alle Drüsen stark geschwellt (Bild der Skrofulose). Verkäsungen zeigen eine Mesenterialdrüse, sowie ein kleines Knötchen am Ductus thoracicus.

Resultat: Der Tod 12 Tage nach der Fütterung (wie im vorigen leider nicht obduzierten Falle 15 Tage darnach) ist ganz auffallend. Er ist so schnell durch die schwere Miliartuberkulose herbeigeführt, die offenbar von dem am Ductus thoracicus sitzenden verkästen Knötchen aus entstanden ist. Aller Wahrscheinlichkeit nach bildet die verkäste Mesenterialdrüse den Sitz der ersten Infektion.

17—21. Die Jungen wurden in so frühem Stadium getötet, dafs eine makroskopische Diagnose nicht möglich war. Ihre Verarbeitung wird an späterer Stelle besprochen.

Überblicken wir kurz noch einmal die eben beschriebenen Versuche, so sehen wir regelmäfsig bei den neugeborenen Meerschweinchen, wenn sie lang genug am Leben gelassen wurden, der einmaligen Verfütterung von Tb eine Erkrankung an Tuberkulose folgen.

Am besten läfst sich die Wirkung der verfütterten Tb studieren, wenn man nur geringe Mengen (0,002—0,005 g) derselben verabreicht. Dann ist es auch durchaus nicht notwendig, die Tiere verhältnismäfsig schnell darnach zu töten, sondern man kann sie Monate lang am Leben lassen. Die mit grofsen Tb-Dosen gefütterten Meerschweinchen (0,1 g und darüber) zeigen sehr bald eine vorgeschrittene Tuberkulose, die ein Urteil über den ersten Sitz der Erkrankung unmöglich macht. Unter besonders förderlichen Umständen verläuft die Tuberkulose ganz rapid, und so haben wir in einem Fall schon den Tod 12 Tage nach der Fütterung eintreten sehen. Meines Wissens ist ein so schneller Verlauf der Fütterungstuberkulose bisher noch nicht beobachtet worden.[1]) Der Fall erscheint mir deshalb von ganz besonderer Wichtigkeit, weil er einen Fingerzeig dafür bietet, dafs nicht jede kurz nach der

1) Koch stellte fest, dafs der Tb ca. 14 Tage zu seinem Wachstum und seiner Vermehrung braucht, Orth und Semmer gaben eine zweimonatliche Inkubationszeit bei der Fütterungstuberkulose an und Bollinger notierte schon einen letalen Ausgang nach 1½—2 Monaten.

Geburt tödlich endende Tuberkulose des menschlichen Säuglings als eine prägenital durch plazentare Übertragung entstandene aufzufassen ist. Frühzeitige Affektion des Ductus thoracicus vermag eben durch das Ausstreuen grofser Tb-Mengen in die Blutbahn überraschend schnell zum Tode zu führen.

Bei der Verfütterung geringer Tb-Quantitäten (bis herab zu 0,0028 g) liefs sich die Infektionspforte an den Verdauungswegen deutlich feststellen. Es darf aber unter Verdauungswegen nicht allein der Magen und Darm verstanden werden, sondern auch die Mundhöhle bietet sehr günstige Verhältnisse für das Eindringen der Bazillen (eine Meinung, der nebenbei gesagt, Bollinger schon vor mehr als 30 Jahren Ausdruck gab). So haben wir zahlreiche Fälle, wo vom Darm, zumeist vom Processus vermiformis aus, die Erkrankung zustande gekommen ist. Die starke Beteiligung der Leberhilusdrüse läfst sogar an gelegentliche Infektion vom Magen aus denken; andere Fälle wieder weisen auf die Tonsillen als Eintrittspforte hin. Bei einigen Tieren, besonders wenn mittlere Tb-Quantitäten (0,02 g und darüber) gegeben wurden, hat eine gleichzeitige Infektion von der Mundhöhle wie vom Darm aus stattgefunden.

Eine Verschleierung der Ergebnisse wurde bei mehreren Beobachtungen dadurch herbeigeführt, dafs offenbar bei der Fütterung Flüssigkeitsmengen in die Lungen hinein aspiriert wurden, und dort sogleich eine Erkrankung der Lungen selbst oder der zunächst gelegenen Drüsen herbeigeführt haben (vielleicht an den Stellen, die nach Abrikosoff bei der Inhalationstuberkulose zuerst zu erkranken pflegen). Dafür, dafs der intestinalen Infektion zunächst ein Krankheitsbild folge, vergleichbar der menschlichen Skrofulose, wie v. Behring es schildert, hat sich kein Anhaltspunkt ergeben, vielmehr schien stets der erste Erkrankungsherd bei der Obduktion auch der am weitesten vorgeschrittene zu sein. Die isolierten Halsdrüsenerkrankungen, eingetreten nach Aufnahme ganz geringer Tb-Mengen, sprechen sehr dafür, dafs überall da, wo eine starke Affektion derselben zu finden ist, welche die übrigen Drüsenerkrankungen an Mächtigkeit übertrifft,

auch wirklich die Halsdrüsen der erste Sitz der Erkrankung gewesen sind. Keinesfalls dürfen wir annehmen, daſs sie erst von den Lymphdrüsen der Bauchhöhle aus infiziert worden sind, wo wir die beiden Gruppen erkrankt, aber die dazwischen liegenden Lymphdrüsen vollkommen intakt finden. Ich führe als Kronzeugen dieser Anschauung Cornet an, nach dessen an Tausenden von Tieren festgestellten Befunden die Ausbreitung der Tuberkulose schrittweise verfolgt werden kann, »indem die Drüsen von der Infektionspforte aus eine Kette an Gröſse sukzessiv abnehmender kugeliger oder bohnenförmiger Gebilde darstellen, deren Durchschnitte die Altersdifferenz des Prozesses deutlich zu erkennen geben.« Für beinahe alle Ergebnisse unserer Experimente lassen sich übrigens auch klinische und pathologisch-anatomische Erfahrungen am Menschen beibringen.[1])

II. Reihe. Verfütterung der Tb in trockenem Zustande.

Hier kommen 14 Versuche in Betracht, da aber bei 11 Tieren der Tod resp. die Tötung und Verarbeitung der Organe so früh erfolgte, daſs makroskopisch noch keine Veränderungen wahrnehmbar waren, habe ich zunächst nur vier Obduktionen zu schildern.

22. 17. V. 1904. Junges f II, 100 g schwer, ½ Tag alt, erhält 0,029 g Tb. Getötet nach 73 Tagen.

Resultat: Sehr weit vorgeschrittene Tuberkulose, die ein sicheres Urteil über den Primärsitz der Infektion nicht mehr ermöglicht.

23. 26. V. 1904. Junges q II, 70 g schwer, 1 Tag alt, erhält 0,005 g Tb. Getötet nach 68 Tagen.

Obduktion: Zwei Prozessusdrüsen, stark vergröſsert, die eine haselnuſskerngroſs, mit starken Erweichungsherden im Innern. Im Jejunum, ganz besonders aber im Ileum, stark über das Schleimhautniveau prominierende Plaques, von denen einige in ihrer Mitte kleine, stecknadelknopfgroſse Verkäsungen tragen. Leberhilus- und Cöcaldrüse leicht vergröſsert und getrübt. Zwei Halsdrüsen über linsengroſs, mit kleinen käsigen Erweichungsherden im Innern. Trachealdrüse ebenfalls ungefähr auf das Doppelte vergröſsert, mit kleinem Erweichungsherd. Kleiner gelatinöser Herd im rechten Oberlappen.

---

1) Für den letzten Punkt (Doppel-Infektion) hat Ribbert neuerdings Material am Menschen gesammelt.

Mikroskopisch zeigt sich die Schleimhautoberfläche der tuberkulösen Darmpartien völlig intakt. Der Prozefs ist auf die Submucosa beschränkt und hat hier zur Bildung wohl charakterisierter Epithelialtuberkel geführt, die an einigen Stellen bereits zentral verkäsen. Tb nicht auffindbar.

Resultat: Primäre Tuberkulose der Prozessusdrüsen, vielleicht gleichzeitige Infektion der Halsdrüsen. Für die Genese der Darmtuberkulose haben sich keine sicheren Anhaltspunkte ergeben. Von der Oberfläche der Schleimhaut ist sie nicht ausgegangen, sie hat sich vielmehr im Lymphapparat (der Submucosa) gebildet. Es mufs deshalb an einen retrograden Transport von den zuerst befallenen Lymphdrüsen aus gedacht werden. Die lange Zeit bis zum Beginn der Darmaffektion spricht wohl auch für diese indirekte Entstehung.

24. 24. V. 1904. Junges p III, 80 g schwer, erhält 0,005 g Tb.
Getötet nach 67 Tagen.

Resultat: Fast völlig der gleiche Befund wie im vorigen Fall. Darmtuberkulose etwas weiter vorgeschritten, aber noch ohne Ulcera, ganz wenige Tb in den verkästen Plaques.

25. 26. V. 1904. Junges N I, 80 g schwer, erhält 0,005 g Tb.
Getötet nach 16 Tagen.
Resultat: Isolierte Tuberkulose der Prozessusdrüsen.

Die Befunde an den mit trocken verabreichter Tb-Kultur gefütterten Neugeborenen stimmen völlig überein mit den bereits geschilderten. Aspiration in die Lungen mit ihren Folgen war dabei ausgeschlossen, dagegen zeigte sich bei zwei sehr spät (67 und 68 Tage nach der Fütterung) getöteten Tieren Darmtuberkulose. Da in den untersuchten Plaques, die makroskopisch nicht tuberkulös waren, weder in Quetschpräparaten noch in Schnitten Tb sich fanden, auch sonst keine pathologischen Veränderungen nachgewiesen werden konnten, so gewinnt der oben ausgesprochene Gedanke, nach welchem die Darmtuberkulose retrograd von den affizierten Lymphdrüsen aus entstanden ist, an Wahrscheinlichkeit.

Auf retrograde lymphogene Metastasen von Bakterien, Geschwulstzellen usw. hat übrigens in letzter Zeit Tendeloo in verschiedenen Veröffentlichungen aufmerksam gemacht. Buttersack ist für die retrograd entstehende Bildung von Darmgeschwüren eingetreten und Ribbert hat sich ebenfalls vor kurzem für den retrograden Transport der Tb durch den Lymph-

strom erklärt. Ich setze mich mit dieser Meinung in Widerspruch mit den experimentellen Ergebnissen Baumgartens (dessen 40 Fütterungsversuchen ich aber die gleiche Anzahl entgegensetzen kann), erfreue mich dagegen der Übereinstimmung mit Orth, Wesener und Dobroklonsky.

Jedenfalls zeigen die immer wiederkehrenden Infektionen der Prozessus- und anderer zum Darm gehöriger Drüsen, ohne dafs der Darm selbst dabei erkrankt ist, dafs die Tb seine Schleimhaut mit Leichtigkeit passieren können. Tchistovitch hat dies beim Menschen früher auch schon mikroskopisch festgestellt. Die Tonsillen des Meerschweinchens verhalten sich in dieser Beziehung vollständig wie der Darm. Ich habe eine grofse Anzahl von ihnen in Serienschnitten untersucht, ohne auch nur einmal Tb oder irgend welche tuberkulöse Veränderungen auffinden zu können. Hier mufs ich einschalten, dafs die Tonsille des Meerschweinchens sich anatomisch ganz anders verhält wie die des Menschen. Zu meiner Verwunderung habe ich das gesuchte Follikelgewebe an keiner Stelle in ihr finden können, die Schnitte zeigen vielmehr kleine Drüsen, ganz ähnlich den Speicheldrüsen. Als mir immer wieder diese Befunde vorkamen, konnte ich nicht länger zweifeln, dafs sie für das Meerschweinchen typisch sind. In dem Lehrbuch der vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Wirbeltiere von Oppel allein fand ich später eine Bestätigung dieser Wahrnehmungen. Nach Oppel scheinen die Beobachtungen von Schmidt aus früherer Zeit mit den meinigen vollkommen übereinzustimmen. Drews allerdings will auch in den Tonsillen des Meerschweinchens Mitosen-haltige Noduli gesehen haben. Trotz ihres differenten Baues ist aber offenbar der Meerschweinchen- und Menschentonsille doch die Durchgängigkeit für den Tb gemeinsam. Über die Tonsille (und den Pharynx) als Eingangspforte für die Tuberkulose beim Menschen liegen ja auch schon zahlreiche Arbeiten vor, von denen ich nur die letzten von Wassermann und Ito hier ausdrücklich erwähnen möchte.

Noch eine weitere Stelle der Mundhöhle hat man gleichfalls als Eintrittsstelle für die Tb beschuldigen wollen. Starck,

Körner und Partsch betonen nämlich die grofse Rolle der Zahncaries bei der Ätiologie der Halslymphome. Insbesondere Starck meint, dafs in Anbetracht des Umstandes, dafs nicht nur bei Phthisikern sondern auch bei sonst gesunden Leuten in kariösen Zähnen Tb gefunden worden sind, die tuberkulösen Halslymphome vielfach von kariösen Zähnen her entstehen. Das positive Material, das die drei Autoren beibringen können, ist aber sehr klein. Das junge Meerschweinchen hat keine kariösen Zähne und doch erkranken seine Halslymphdrüsen so leicht an der Tuberkulose. Ich glaube darnach doch, dafs wir uns im allgemeinen lieber an die Durchgängigkeit der Rachenschleimhaut, vor allem der Tonsille halten sollen. Ganz besonders dürfen wir Kinderärzte aber Westenhöffer nicht zugeben, dafs die Zahnung es ist, welche für die Tuberkuloseinfektion im pathologisch veränderten Zahnfleisch (von dem man seit Kassowitz's vorzüglichem Buch nicht mehr sprechen sollte) durch Eröffnung zahlreicher Lymphgefäfse im Munde den Boden schafft. —

Ich lasse nunmehr die Protokolle der mit Bouillonaufschwemmungen gefütterten vier erwachsenen Tiere folgen. Zwischen 380 und 500 g schwer, erhielten sie je 0,151 g Tb, also eine Dosis, welche für die Neugeborenen bereits als eine sehr grofse zu gelten hat.

26. 3. V. 1904. Altes Meerschweinchen ω, getötet nach 7 Monaten.

Obduktion: Prozessusdrüsen stark geschwellt, doppelerbsengrofs, aufserordentlich derb. Durchschnitt weifslich getrübt, in der Mitte gelbbräunlich. Keine Erweichung. In Leber und Milz ganz wenige graue miliare Tuberkel. Halsdrüsen erbsengrofs, derb, weifslich, mit kleinen gelben Nekroseherden auf dem Durchschnitt. Tracheal- und Bifurkationsdrüsen auf dem Durchschnitt ebenso, aber nur linsengrofs. In der Lunge nur wenige graue Miliartuberkel.

Resultat: Eine Doppelinfektion vom Hals und vom Prozessus aus kann in diesem Fall kaum zweifelhaft sein, wenn man die Gröfse und das Aussehen der einzelnen Drüsen als mafsgebend anerkennt.

27. 3. V. 1904. Altes Meerschweinchen $\mathfrak{Y}$, spontan gestorben nach 5 Monaten.

Obduktion: Tod erfolgt an fibrinös-eitriger Peritonitis, Pleuritis, Pericarditis.

Fünf Halsdrüsen stark vergröfsert, bis über Olivengröfse, mit allen Stadien der Tuberkulose bis zur Erweichung. Tuberkulose der intrathoracalen Drüsen. Lungenherdchen. Miliartuberkulose der Lunge, Leber, Milz. Abdomen ganz frei.

Resultat: Unzweifelhafte primäre Halsdrüsentuberkulose.

28. 3. V. 1904. Altes Meerschweinchen ψ, getötet nach 92 Tagen.

Obduktion: Prozessusdrüsen gelblich, etwas über erbsengrofs, schwach getrübt. Eine Halsdrüse haselnufskerngrofs mit grofser Käsehöhle im Innern, andere Halsdrüsen schwach vergröfsert. Trachealdrüse von normaler Gröfse, kaum getrübt.

Mikroskopisch: Prozessusdrüse zeigt gut ausgebildete Epitheloidzellentuberkel mit zahlreichen Riesenzellen. Es gelingt nicht, Tb nachzuweisen. Die Tuberkel sind aufserordentlich deutlich gegenüber der normalen Umgebung abgegrenzt.

Resultat: Gleichzeitige Infektion vom Prozessus und Hals aus.

29. 3. V. 1904. Altes Meerschweinchen χ. getötet nach 29 Tagen.

Obduktion: Processusdrüsen doppelt erbsengrofs, stark getrübt. Im Innern weifslich-gelbliche Herdchen. Beginn der Verkäsung. Die übrigen zum Darm gehörigen Lymphdrüsen schwächer erkrankt. Halsdrüsen etwas geschwellt, bis Linsengröfse, deutlich getrübt. Auf dem Durchschnitt kleine weifsliche Herdchen. Trachealdrüsen unter linsengrofs, schwach getrübt.

Resultat: Wahrscheinlich gleichzeitige Infektion vom Prozessus und Hals aus.

Diese an den vier Alten vorgenommenen Fütterungsversuche ergeben eine aufserordentliche Übereinstimmung mit denen der Neugeborenen. Die überaus langsam und gutartig verlaufenden Erkrankungsformen machen es zur Gewifsheit, dafs die verfütterte Dosis derjenigen nahekommt, mit welcher keine Infektion mehr zu erzielen ist und lassen anderseits vollgültige Rückschlüsse auf den Infektionsort zu. Auch hier sitzt wieder in einem Fall der Primärherd in den Halsdrüsen, und in den drei übrigen Fällen ist eine gleichzeitige Infektion von der Mundhöhle und vom Processus vermiformis aus kaum zu bezweifeln. Der Tb geht demnach ebensogut durch die Schleimhäute der alten wie der jungen Meerschweinchen hindurch, es handelt sich lediglich, dem verschiedenen Alter und der verschiedenen Schwere der Tiere entsprechend, um Unterschiede in der Gröfse der zur Infektion erforderlichen Dosen.

Es wird übrigens von Interesse sein, zu erfahren, dafs von der Darmwand des erwachsenen Meerschweinchens vor 30 Jahren

von Wesener eine Ansicht ausgesprochen wurde, die dem von Behring für die Neugeborenen aufgestellten Satz aufserordentlich nahekommt. Wesener sagt: »Es ist jedoch nicht aufser acht zu lassen, dafs wie den andern im Darmkanal enthaltenen zahlreichen Organismen, so auch den Tuberkelbazillen gegenüber die Darmwand vielleicht als Filter wirkt.« Also hier wie dort die Annahme, dafs der Darm den Bazillen gegenüber ein Filter vorstelle. Eine andere Auffassung liegt aber vielleicht näher.

Man rufe sich nur ins Gedächtnis zurück, wie unregelmäfsig in der Zeit vor der Entdeckung des Tb durch Robert Koch die Fütterungsversuche ausfielen.[1]) Als jedoch 1884 Baumgarten mit Tb (»aus gequetschten Tuberkelmassen«) versetzte Milch verabreichte, gelang es ihm stets, vom Intestinaltrakt ausgehende Tuberkulose zu erzielen. Es kommt also tatsächlich nur darauf an, dafs virulente Tb in genügender Menge[2]) verfüttert werden, um regelmäfsig bei alten wie jungen Meerschweinchen Tuberkulose zu erzielen. Bei diesem Sachverhalt scheint es vielmehr angemessen, sich zu erinnern, dafs in der Skala der Empfindlichkeit gegen den Tb diese Tierspezies obenan steht (v. Behring), und es liegt somit vielleicht der Gedanke nahe, dafs die Darmwand des Meerschweinchens eben in besonderer Weise durchlässig ist für den Tb, oder, um das, was mir vorschwebt, klarer auszudrücken: Je gröfser die natürliche Disposition[3])

1) Dabei waren, wie z. B. an Orths Experimenten nachgewiesen wurde, gerade an den positiven Resultaten oft genug Fehler in der Versuchsanordnung schuld (Verletzungen beim Kauen der verkalkten Perlsuchtmassen).

2) Nach unten hin dürften wir — wie aus den Protokollen zu ersehen — wie bei den erwachsenen, so auch bei den neugeborenen Meerschweinchen der Menge nahe gekommen sein, die bei einmaliger Verfütterung eben noch zur Infektion führt.

3) Allgemein hat Grawitz 1901 ausgesprochen, das Eindringen der Tb setze »Disposition« voraus, wie beispielsweise die Noma-Erreger besonders bei schwächlichen Kindern, die Gangränerreger beim Diabetiker. Weiterhin kann auf die von Perez gefundene wichtige Erscheinung hingewiesen werden, dafs Bakterien aus den Drüsen weniger empfänglicher Tiere rascher verschwinden als aus denjenigen der sehr empfänglichen Tiere.

einer Tierart für die Tuberkulose ist, desto weniger Schutzkraft vermag der Darm eben dieser Spezies gegen das Eindringen des Tb auszuüben.

Die völlig differenten Ergebnisse unserer Milzbrand- und Tuberkelbazillen-Versuche (die sicher nicht allein durch Resistenzunterschiede der Bakterien den Verdauungssäften gegenüber erklärt sind — Falck, Baumgarten, Fischer) weisen mit allem Nachdruck auf ein solches Gesetz hin.

Nachdem durch die vorausgehenden Untersuchungen festgestellt war:

1. dafs sich Fütterungstuberkulose auch nach einmaliger Verabreichung geringer Tb-Mengen regelmäfsig erzielen lasse, und nachdem

2. die gewöhnlichen Infektionspforten gefunden waren, galt es, durch frühzeitige Tötung nach der Fütterung, Untersuchungsmaterial zu sammeln über das Verhalten des frisch dem Magendarmschlauch einverleibten Tb den verschiedenen Geweben gegenüber. Hierüber mufsten uns belehren: anatomische Untersuchungen des Darmkanals selbst und der Tb-Nachweis im Blut und in den verschiedenen Lymphdrüsen des Körpers. Wo derselbe weder durch Quetsch- noch durch Schnittpräparate zu erzielen war, wurde zur Weiterverimpfung auf den Meerschweinchenkörper gegriffen. Gerade auf die Lymphdrüsen wandte ich deshalb mein Augenmerk, weil sie ja erfahrungsgemäfs in den Körper eingedrungene Mikroben zurückhalten, und weil aus den vorausgehenden Untersuchungen hervorging, dafs sie zuerst von der Tuberkulose befallen werden. Es lag sehr im Bereich der Wahrscheinlichkeit, dafs einzelne Tb aufserordentlich schnell in das Blut und die Lymphe übergehen könnten. Nicolas und Descos haben nämlich in 3 ganz kurzen Veröffentlichungen, denen leider keine genaue Schilderung der Experimente beigegeben ist, festgestellt, dafs sie schon 3 Stunden nach Verabreichung grofser Tb-Mengen einzelne Exemplare durch Färbung wie durch den Tierversuch im Ductus thoracicus nachweisen konnten. Es interessierte mich also besonders die Frage, ob in den Drüsen frühzeitig Tb zu finden seien und wenn ja, ob die eingedrungenen

Bazillen immer eine Drüsentuberkulose verursachen konnten, oder aber ob es für sie ein gewisses Latenzstadium gibt (wie v. Behring es annimmt), oder ob sie von den Drüsen abgetötet werden können. Auf die letztere Möglichkeit wiesen vor allem die wechselnden Obduktionsbefunde hin, die bald eine Infektion der einen, bald der anderen Lymphdrüsengruppe des Körpers, bald mehrerer gleichzeitig ergeben hatten. Das erregte eben den Verdacht, dafs die Tb wohl in die Drüse leicht eindringen können, dafs es aber dann von äufseren Verhältnissen, vielleicht am meisten von der Anzahl der Bazillen abhängig sei, ob die Drüse ihrer Herr werde oder umgekehrt.

Ich lasse zunächst eine Übersicht folgen über das Resultat der anatomischen Untersuchungen an den kurze Zeit nach der Fütterung getöteten Tieren. Wo von einzelnen Drüsen oder vom Blut weitergeimpft wurde, ist dies zunächst nur angemerkt. Denn die Resultate dieser Weiterimpfungen müssen im Zusammenhange besprochen werden.

I. Reihe. Verfütterung der Tb in Bouillon.

1. 7. V. 1904. Junges π I, 85 g schwer, $1^1/_2$ Tage alt, erhält 0,028 g Tb. Getötet nach $10^1/_2$ Tagen.

Quetschpräparate von Hals- und Dickdarmdrüsen: keine Tb.

Übrige Drüsen auf 5 weitere Tiere verimpft.

2. 14. V. 1904. Junges ϱ I, 100 g schwer, 2 Tage alt, erhält 0,021 g Tb (in wenig Bouillon). Getötet nach 5 Tagen.

Quetschpräparate von Prozessus-, Cöcal-, Leberhilus- und Halsdrüsen: keine Tb.

Weitere Drüsen auf 4 Meerschweinchen überimpft.

3. 7. V. 1904. Junges *o* I, 1 Tag alt, erhält 0,245 g Tb. Getötet 5 Stunden nach der Fütterung.

4. 7. V. 1904. Junges *o* II, 1 Tag alt, erhält 0,025 g Tb. Getötet $5^1/_2$ Stunden nach der Fütterung.

Bei diesen beiden Tieren wollte ich mir vor allem einen Überblick über das Verhalten der frisch verfütterten Tb dem Magendarmkanal selbst gegenüber verschaffen. Makroskopisch bot die Schleimhaut keine Veränderung. Mikroskopisch fanden sich im Magen zahlreiche Tb-Häufchen, doch war ein engeres Anliegen derselben an der Schleimschicht des

Magenepithels oder ein Eindringen ins Epithel selbst oder gar in die Tiefe nirgends wahrzunehmen. (Bei diesen Präparaten war durch Einbringen der Mägen in kochendes Wasser direkt nach der Obduktion eine Gerinnung der Lymphe erzielt worden, die ein künstliches Hineinschwemmen von Tb während der Bearbeitung der Schnitte verhindern sollte — vgl. die Notiz bei Jungem ζ I).

Eine Serie durch das Cöcum von *o* I, welche die Cöcaldrüse vollständig mit einschlofs, zeigte auch wieder zahlreiche Tb im Hohlraum des Darms. An einigen Stellen lagen solche Häufchen innig der Schleimschicht der Darmepithelien an. Hie und da befanden sich die Bazillen auch im Lumen der Drüsenschläuche. Manchmal hatte es sogar direkt den Anschein, als ob ein einzelner Bazillus in das Epithel der Darmschleimhaut eingedrungen sei. Das Urteil hierüber war nur ein wenig erschwert durch die verhältnismäfsige Dicke der (Celloidin-) Schnitte.

Wo die Bazillen der Schleimhaut anlagen, war oft eine leichte Einbuchtung zu sehen, als weiche die Schleimhaut da, wo die Tb sitzen, etwas zurück, um sie vielleicht hernach völlig zu umschliefsen (ein Verhalten, das etwas an den »Empfängnishügel« des Eies[1]) erinnert).

Die Cöcaldrüse war frei von Tb. Der Processus vermiformis des Tierchens *o* II mit Drüse, auf gleiche Weise untersucht, ergab: Im Hohlraum des Prozessus zahlreiche Tb. An mehreren Stellen sind solche Bazillenhaufen zu sehen, die sich in die oberste Schleimlage der Epithelien gleichsam eingebettet haben. Ein weiteres Durchdringen einzelner Bazillen ist aber nirgends zu konstatieren.

In den Plaques, ebenso in der mitgeschnittenen Prozessusdrüse sind keine Tb nachweisbar. Auch im Dickdarm liefs sich kein völliges Durchwandern der Bazillen konstatieren, in einer dazu-

1) Beim Empfängnishügel zeigt sich freilich zunächst ein umgekehrtes Verhalten, das Ei kommt mit diesem vorgestreckten Protoplasmateil dem Spermatozoon entgegen. Das, was ich an beiden Vorgängen in Vergleich ziehen will, ist die Wechselwirkung zwischen den zwei beteiligten lebendigen Organismen. In beiden Fällen folgt dem Entgegenkommen, wie dem Zurückweichen ein schliefsliches vollkommenes Umfassen.

gehörigen Drüse fand ich ebenfalls keine Tb. Auch in der Tonsille liefsen sich nirgends Tb erkennen. Von o II wurden 2 Meerschweinchen mit Blut und Mesenterialdrüse geimpft.

5. 29. III. 1904, Junges ζ I, 50 g schwer, 1 Tag alt, erhält 0,075 g Tb. Getötet nach $3^{1}/_{2}$ Stunden.

Im Magen des Tieres (Schnitte von den verschiedensten Gegenden) glaubte ich zuerst das Durchtreten zahlreicher Tb durch die Schleimhaut bemerken zu können; es erwies sich aber bald, dafs ich durch künstlich in die Schnitte hineingeschwemmte, aus dem Magenhohlraum stammende Bazillen getäuscht worden war.[1])

An mehreren (sehr wenigen) Orten jedoch sah ich auch in diesem Präparate Tb, die allem Anschein nach wirklich ins Schleimhautepithel eingedrungen waren. So lag an einer Stelle ein Bazillus direkt neben dem Kern im Protoplasma einer Epithelzelle, beim Verschieben der Mikrometerschraube genau in gleicher Höhe mit dem optischen Querschnitt des Kernes. Auch im Dickdarm konnten mehrmals einzelne ins Interstitium zwischen 2 Epithelzellen eingedrungene Tb wahrgenommen werden.

Schnitte durch die Cöcal- und Prozessusdrüsen ergaben aber noch ein völliges Freisein derselben von Tb (stets Serienschnitte).

II. Reihe. Trockene Verfütterung der Tb.

6. 24. V. 1904. Junges q I, 60 g schwer, 1 Tag alt, erhält 0,005 g Tb. Getötet nach 9 Tagen.

Drüsenveränderungen noch nicht charakteristisch.

Blut und Drüsen an 5 Meerschweinchen weiter verimpft.

7. 24. V. 1904. Junges p II, 80 g schwer, 30 Stunden alt, erhält 0,005 g Tb. Getötet nach $6^{1}/_{2}$ Tagen.

---

1) Ich konnte nämlich deutlich beobachten, wie durch den Druck des Immersions Objektivs auf das Deckglas — bei noch nicht erstarrtem Kanadabalsam — Bazillenhäufchen und Einzelexemplare des Tb langsam aus dem Lumen in den Schnitt selbst hineinschwammen. Um solche Zufälle zu vermeiden, habe ich später die Mägen und Därme gleich nach der Sektion für kurze Zeit in kochendes Wasser geworfen (Erstarren der Lymphe), teils in Celloidin eingebettet und die Untersuchung der Präparate erst nach dem Trockenwerden des Kanadabalsams vorgenommen.

Ausstrichpräparate aus Magen- und Darminhalt: keine Tb.
Quetschpräparate von Dünndarmdrüse: keine Tb.
Blut und Drüsen an 4 Meerschweinchen weiter verimpft.

8. 17. IX. 1904. Junges f IV, 80 g schwer, 1³/₄ Tag alt, erhält sehr grofse Mengen Tb (mindestens 0,3 g).
Getötet nach 5 Tagen.

In Quetschpräparaten einer Leberhilus- (Pylorus-) Drüse gelingt der Nachweis eines sicheren Tb. In Präparaten aus drei kleinen Netzdrüsen wird ebenfalls ein sicherer Tb nachgewiesen.

Hier ist der Ort, einzuschalten, dafs (wie ich mich durch zahlreiche Untersuchungen an normalen Tieren überzeugt habe) sowohl diese Drüschen am Netz wie auch die kleine Drüse am Cöcum bei allen jungen Meerschweinchen vorhanden ist. Es handelt sich nicht — wie man nach den Behringschen Mitteilungen wohl annehmen mufs[1]) — um durch die Tätigkeit des Tb hervorgerufene Neubildungen. Ich habe auch von solchen Knötchen verschiedentlich Serien angelegt und hierbei gesehen, dafs sie völlig wie Lymphdrüsen gebaut sind.

9. u. 10. 20. V. 1904. Junges b I und II, je 70 g schwer, ³/₄ Tag alt erhalten 0,005 und 0,009 g Tb. Sie starben spontan an Sepsis[2]) nach 3¹/₂ resp. 5¹/₂ Tagen.

---

1) »Wenige Tage später ... submiliare Verdickungen im kleinen und grofsen Netz, mit Tb, sowie kleine Knötchen an einer dem Blinddarm nahegelegenen Stelle der Mesenterialwurzel.«

2) Die Mutter dieser beiden Tierchen starb am 24. V. 1904 an Sepsis (Peritonitis mit jauchigem Exsudat. Starke Trübung des Leberparenchyms. Riesige Infektionsmilz. Nephritis. Adhäsivpleuritis. Pneumonie). Da sich bei den Obduktionen der Jungen (von denen das eine gleichzeitig mit der Mutter starb, das andere 2 Tage später) ganz gleichartige Veränderungen fanden, so untersuchte ich die drei Fälle darauf, ob etwa eine Infektion der Neugeborenen durch die Säugung nachzuweisen war.

Es gelang mir aus verschiedenen Organen der drei Tiere anaërobe Stäbchen rein zu züchten, die ich nicht näher bestimmen konnte, deren Aussehen auf den Kulturen jedoch nicht völlig identisch war. Aufserdem wuchsen aus den Organen der Jungen und Alten zur Coli-Gruppe gehörige Stäbchen. Die Untersuchung der Milchdrüsen der Alten nach verschiedenen Färbungsmethoden (auch Gram) ergab völliges Freisein der Drüse von Mikroben. Auch in den noch sehr viele Milchkügelchen enthaltenden Milch-

Quetschpräparate aus verschiedenen Organen, untersucht auf Tb: negativ.

11., 12., 13. 20. V. 1904. Junge l I, l II, l III, 65, 65 und 60 g schwer, 10 Stunden alt, erhalten 0,014—0,027 und 0,025 g Tb. Sie gingen spontan ein und zwar l II kurz nach der Fütterung an septischer Pneumonie, die beiden anderen 4 Tage später, wahrscheinlich an Lebensschwäche. Denn die Obduktionen ergaben nichts Pathologisches.

Die von den Drüsen angelegten Quetschpräparate enthielten bei allen drei Tieren keine Tb. Im Mageninhalt von l II waren noch zahlreiche Tb, dagegen noch keine solchen in dem streptokokkenhaltigen Cöcum. Das Tier mufs demnach sehr schnell nach der Fütterung (abends vorgenommen) gestorben sein.

14. 17. IX. 1904. Junges f III, 80 g schwer, 1³/₄ Tage alt, erhält grofse Mengen Tb (mindestens 0,3 g). Getötet nach 3 Tagen.

Quetschpräparate:

a) kleines Netzknötchen enthielt wenige sichere Tb.

b) Leberhilusdrüse: zwei sichere Tb.

c) Drüschen im vom Leberhilus zum Zwerchfell hinaufführenden Bindegewebe gelegen: keine Tb.

d) Halsdrüse: keine Tb.

e) Trachealdrüse: keine Tb.

f) Tonsille: vielerlei Mikroben, aber keine Tb.

g) Drüschen aus dem kleinen Netz: keine Tb.

15. 17. V. 1904. Junges f I, 100 g schwer. ½ Tag alt, erhält 0,029 g Tb. Getötet nach 3 Tagen.

Im Magen keine Tb mehr, in Processus vermiformis noch vereinzelte Exemplare.

Quetschpräparate von Omentumdrüse: keine Tb.

Blut und Drüsen aus Meerschweinchen weiter verimpft.

Die Ergebnisse dieser anatomischen Untersuchungen sind: Bei Verfütterung sehr grofser Mengen von Tb finden sich einzelne Exemplare schon nach wenigen Tagen in Drüschen des Netzes und des Leberhilus. Bei Aufnahme kleinerer Tb-Mengen in den Darm mifslingt aber in dieser Zeit der anatomische Nachweis der Tb in den Drüsen. Der Durchgang der Tb durch den Magendarmkanal geht wahrscheinlich sehr rasch

gängen waren nirgends Bakterien zu sehen. Eine Ansteckung der Jungen durch die Säugung konnte also nicht nachgewiesen werden; eher liefse sich hier an eine perkutane Infektion von der Nabelwunde aus denken, wie sie von Gefsner und neuerdings (in einem Münchener Vortrag) auch von Behring vertreten wird.

nach der Fütterung vor sich. An einzelnen Stadien des Durchgangs konnten, zumeist am Cöcum und Processus vermiformis, festgestellt werden:

1. Einbettung der Tb in die obere Schleimschicht des Epithels, vorhergehendes (?) Zurückweichen der Schleimhaut vor dem Tb.
2. Aufnahme in Epithelzellen selbst oder in das Interstitium nebeneinander liegender Zellen.

Weitere Stadien der Durchwanderung kamen nicht mehr zur Beobachtung.

Eine Reizung der Darmschleimhaut durch die Tb selbst habe ich nie gesehen. Die Art und Weise, wie Nebelthau das Verhalten der Tb im Darm gröſserer Versuchstiere studierte, entspricht gar nicht den natürlichen Verhältnissen. Durch die zur Isolierung der Dünndarmschlingen notwendige Abklemmung mittels Kautschukschläuchen wurden ganz abnorme Zirkulationsbedingungen gesetzt, und es bezeugen auch manche Notizen von Nebelthau selbst, daſs nach Ablauf gewisser Zeit arge pathologische Veränderungen, von der entzündlichen Hyperämie bis zur nekrotischen Geschwürsbildung und diphtheritischen Belägen, eingetreten sind (a. a. O. S. 584/85).

Die „Knötchenlunge“.

Was ich bis jetzt berichten konnte, sind gesicherte Resultate, der letzte Teil dieses Kapitels beschäftigt sich dagegen mit Befunden, die eine ganz zweifelsfreie Erklärung noch nicht zulassen, die aber wegen ihrer Merkwürdigkeit einer ausführlichen Erörterung wert sind.

Es sind Befunde, welche ich an denjenigen Meerschweinchen machte, die mit Blut und Drüsen vor kurzer Zeit mit Tb gefütterter Neugeborner geimpft wurden.

Das Blut wurde mit all den bei den Milzbrandversuchen Nr. 11 und 12 geschilderten Kautelen dem Herzen des narkotisierten Tieres entnommen, darnach wurde das Tier getötet. Hierauf schritt ich zur Ablösung der einzelnen Drüsen. Diese wurden

dann gesunden Meerschweinchen unter die Bauchhaut eingenäht, das Blut wurde aus der Spritze, mit der es dem Herzen entnommen war, subkutan unter die Bauchhaut injiziert.

Die ersten Obduktionen der so behandelten Tiere, die ich vornahm, ergaben glatte Resorption an der Impfstelle und keine Organveränderungen. Bald aber zeigten sich — wenn eine längere Zeit nach der Impfung verstrichen war — eigenartige Knötchen in den Lungen, die um so gröfser, resp. zahlreicher wurden, je mehr Zeit zwischen Impfung und Tötung gelegen war. Eine nochmalige Durchmusterung der früher obduzierten Tiere, bei denen das ungeübte Auge damals noch alles normal befunden hätte, zeigte dann bei dem noch vorhandenen Material (z. B. bei Meerschweinchen 𝔐 und 𝔑) ebenfalls eine solche Knötchenbildung im früheren Stadium. Ehe ich eine genaue Beschreibung hiervon gebe, lasse ich eine Übersicht über die so behandelten Tiere folgen. Ihre Aufzählung richtet sich nach dem zwischen Impfung und Tötung vergangenen Zeitraum (Rubrik 4 der Tabelle).

(Folgt Tabelle auf S. 45—49.)

Wie aus den Obduktions-Protokollen hervorgeht, zeigten sich in den anfänglichen Stadien ganz kleine an der Grenze der Sichtbarkeit stehende runde Knötchen, die graudurchsichtig waren. Mit dem weiteren Fortschreiten des Prozesses nahmen sie an Umfang zu, häufig wurden sie hirsekorngrofs, wuchsen gelegentlich auch noch darüber hinaus. Bei solcher Entwicklung zeigten sie ein graues Aussehen, überragten auf dem Durchschnitt die Schnittfläche etwas und hatten einige Ähnlichkeit mit den grauen Tuberkeln (vgl. Fig. 1), doch zeichneten sie sich durch eine gröfsere Transparenz vor diesen aus.

Dafs diese Knötchen[1]) tuberkulöser Natur sein könnten, war von vorn herein anzuzweifeln, denn es fehlte regelmäfsig eine lokale Erkrankung der Impfstelle, die im Experiment nie vermifst wird.

1) Der Kürze halber spreche ich weiterhin nur von ›Knötchen‹ und ›Knötchenlunge‹.

Bezeichnung des Versuchstieres	Geimpft mit	Zeit, die zwisch. Fütterung und Tötung d. Tiere verstrichen war, dem Drüse resp. Blut entnommen wurde	Zeit, die zwisch. Impfung des Versuchstieres und seiner Tötung verfloß	Obduktionsbefund des Versuchstieres			Bemerkungen
				1 Alle Organe aufser Lunge	2 Lunge	3 Mikroskopischer Befund	
1	Herzblut o II	$5^1/_2$ Stunden	$1^1/_4$ Monate	Tod spontan an Sepsis	Normal	—	
𝔎	Trachealdr. π I	$10^1/_2$ Tage	2 Monate	Normal	Normal	— } Lungen wurden nicht konserviert	
𝔏	3 Halsdr. π I	$10^1/_2$ Tage	2 Monate	Normal	Normal	—	
𝔐	3 Prozessus-drüsen π I	$10^1/_2$ Tage	2 Monate	Normal	Normal	} Charakt. Knötchen in den Lungen m. viel Kariokynesen und zahlreichen grofsen aufgeblasenen Kernen	
𝔑	Leberhilus-drüse π I	$10^1/_2$ Tage	2 Monate	Normal	Normal		
2	Mesenterial-drüse o II	$5^1/_2$ Stunden	$2^1/_4$ Monate	Normal	Normal	(Lunge nicht konserviert)	
𝔒	Trachealdr. ϱ I	5 Tage	$2^1/_3$ Monate	An der Impfstelle derb sich anfühlend. Reste des Eingenähten. Drüsen etwas vergröfsert, ebenso Milz	Normal	An der Impfstelle nur Knorpelreste (wohl von der Trachea). Keine Tuberkulose in den Organen (Milz, Drüsen). Lunge nicht konserviert	
H III	4 Halsdrüsen q I	9 Tage	$2^1/_2$ Monate	Tod spontan während ich verreist war. Am konservierten Präparate Todesursache nicht mehr zu konstatier.	—	—	

Bezeichnung des Versuchstieres	Geimpft mit	Zeit, die zwisch. Fütterung und Tötung d. Tiere verstrichen war, dem Drüse resp. Blut entnommen wurde	Zeit, die zwisch. Impfung des Versuchstieres und seiner Tötung verfloß	Obduktionsbefund des Versuchstieres			Bemerkungen
				1 Alle Organe aufser Lunge	2 Lunge	3 Mikroskopischer Befund	
𝔓	Halsdrüsen ϱ I	5 Tage	$2^3/_4$ Monate	Alle Körperdrüsen geschwellt und getrübt. Milz etwas vergröfsert	Allerkleinste, graudurchscheinende Herdchen	Keine Tuberkulose der Drüsen. Dagegen sieht man schon makroskopisch an den Färbeschnitten scharf voneinander abgegrenzte helle und dunkle Partien in den Drüsen. Die umfänglichen hellen Partien sind erzeugt durch ein starkes Ödem, welches d. Stroma u. die Zellen stark auseinandergedrängt hat. Viel pigmentkörnchenhaltige Zellen. Bakterienfärbungen (auch Gram) negativ. Knötchen in der Lunge von typischem Bau	
3	Herzblut p II	$6^1/_2$ Tage	$3^1/_2$ Monate	Normal, nur Milz leicht vergröfsert	Im l. Unterlappen ein graudurchscheinendes hirsekorngrofses Knötchen. Beim Durchschneiden dieses Lappens noch ein kleinerer submiliarer, über die Schnittfläche vorspringend. grauer Herd	DasLungenknötchen besteht aus lymphoiden Elementen, zeigt reichlich Kernteilungsfiguren und grofse aufgeblasene Zellen. Keine Tb. Milz mit grofsen Follikeln, ohne sonstige Veränderung	
4	3 Prozessusdrüsen p II	$6^1/_2$ Tage	$3^1/_2$ Monate	Leber enth. einige parasitäre Herdchen. Milz etwas vergröfsert, mit deutl. sichtbaren Follikeln	In verschied. Teilen ganz kleine, graue, submiliare, über die Schnittfläche prominierende Herdchen	Lunge: Vollkommen charakteristische Knötchen, aus Lymphelementen bestehend, m. grofsen aufgeblasenen Kernen und Zellteilungen. Keine Tb. Leber: Keine Tuberkulose. Milz: Lediglich Follikelschwellg.	

5	Leberhilusdrüse p II	$6^1/_2$ Tage	$3^1/_2$ Monate	Leber zeigt an ihrer Oberfl. kleine gelbl. Einlagerungen. Milz viell. etwas vergröſsert, mit groſsen Follikeln	An einigen Stellen der Oberfl. d. linken Unterlappens kleine rundliche, graudurchscheinende Knötchen, auf dem Durchschn. etwas prominierend	Lunge, Leber, Milz } Wie beim vorhergehenden Tier
6	2 Halsdrüsen p II	$6^1/_2$ Tage	$4^3/_4$ Monate	Leber zeigt eine Anzahl miliarer graugelber Knötchen. Milz mit deutl. Follikeln	Eine groſse Anzahl submiliarer durchscheinender Knötchen. Einige Knötch. gröſser, eines an d. Oberfläche hirsekorngroſs, deutl. über die Schnittfläche vorspringend	Leber ohne Tuberkulose Lunge: Typischer Knötchenbefund
H II	Herzblut q I	9 Tage	$4^3/_4$ Monate	Leber mit parasitärer Einlagerung	An verschied. Stellen etwas unter miliare graue durchscheinende Knötchen, an d. Oberfl. wie auf d. Schnittfläche	Lunge: Typischer Knötchenbefund
Ω	Omentum- u. Leberhilusdrüsen ϱ I	5 Tage	$5^1/_4$ Monate	Leber enth. einige bis linsengroſse gelbliche Knötchen, die keinen tub. Eindruck machen. An ihrer Unterfl. eine mäſsige Anzahl kleiner miliarer graugelber Knötchen	Eine gröſsere Anzahl graudurchscheinender Knötchen, über die Schnittfläche etwas hervorspringend. Die gröſsten derselben erst halb hirsekorngroſs	Die kleinen Leberherdchen bestehen aus sehr protoplasmareichen Zellen mit groſsen, zumeist länglichen Kernen, in denen man oft die Kernkörperchen deutlich erkennen kann. An einigen Stellen Kernteilungsbilder. Die Herdchen sind nicht rund, sondern senden nach den Seiten hin ins normale Gewebe Sproſsen aus. Die Kerne färben sich im ganzen etwas stärker als die des normalen Gewebes, die Zellen selbst sind trotz ihres Protoplasmareichtums bedeutend kleiner als die Leberzellen. Nirgends Nekrose od. Verkäsung, keine Riesenzellen, keine bindegewebige Umgebg., keine Leukozyten-Infiltration. Keine Tb

Bezeichnung des Versuchstieres	Geimpft mit	Zeit, die zwisch. Fütterung und Tötung d. Tiere verstrichen war, dem Drüse resp. Blut entnommen wurde	Zeit, die zwisch. Impfung des Versuchstieres und seiner Tötung verfloß	Obduktionsbefund des Versuchstieres			Bemerkungen
				1 Alle Organe aufser Lunge	2 Lunge	3 Mikroskopischer Befund	
𝔘	3 Prozessusdrüsen f I	3 Tage	$5^1/_2$ Monate	Leber enth. einige parasitäre Herdchen	Lunge enthält, am stärksten im linken Unterlappen, eine gröfsere Anzahl der kleinen grauen Knötchen, v. denen einige bis Miliumgröfse erreichen	—	Die verdächt. Knötch. werden ausgeschnitt. u. d. Meerschweinch. 69 intraperit. eingeimpft
𝔑	Prozessusdr. ϱ I	5 Tage	6 Monate	Im Netz zwei etwas grofse Drüschen	Zahlreiche allerkleinste Knötchen; viele der gröfseren graudurchscheinenden Knötchen bis halbhirsekorngrofs	Netzdrüschen normal. Lunge: Typischer Knötchenbefund	
𝔖	Herzblut f I	3 Tage	$6^1/_2$ Monate	Sämtliche Körperdrüsen vergröfsert und stark getrübt. Milz etwas grofs, mit deutl. Follikeln	R. Lunge enth. eine geringe Anzahl grauer miliarer Knötchen, sehr zahlreiche allerkleinste graudurchscheinende Knötchen	Der Drüsenprozefs ist sicher kein tuberkulöser. Er ähnelt am ersten einer Lymphosarkombildung. Lunge: Typischer Knötchenbefund	
𝔗	Leberhilus- u. Omentumdrüsen f I	3 Tage	$8^1/_2$ Monate	Frische Pfortader thrombose (traumatisch entstanden?) mit Infarctbildung in d. Leber	In allen Teilen eine Anzahl der grauen miliaren Knötchen. Einige derselben von einem roten (hämorrhag.?) Hof umgeben	Zellen des Leberinfarktes nicht mehr färbbar. Der Infarkt enth. keine Bakterien	Tuberkulinprobe!

γ I	2 Prozessusdrüsen q I	9 Tage	$8^1/_2$ Monate	Leber enth. einen erbsengroßen parasitären Herd. Einige Plaques schiefrig induriert. Zarte Verwachsungen der R. Pleura	Ganze Lunge, besonders der r. Unterlappen besetzt mit zahlreichen miliaren grauen Knötchen, von denen eine größere Anzahl einen roten (hämorrhag.?) Hof hat. Außerordentlich zahlreiche allerkleinste Herdchen	Lunge: Typischer Knötchenbefund	Tuberkulinprobe! (Diese Lunge ist abgebildet)
σ I	2 Leberhilusdrüsen q I	9 Tage	9 Monate	Infiltrat an der letzten Tuberkulin-Injektionsstelle. Sonst normal.	Zahlreiche allerkleinste Herdchen. Im r. Mittellappen ein grauer, über die Oberfläche vorspringender, fast erbsengroßer Herd. Konsistenz zieml. derb	Der große Herd wurde eingebettet, ging aber leider verloren, so daß ich über ihn keine Angaben machen kann. Sonst enthält die Lunge nur recht kleine Lymphknötchen, die keine größere Tätigkeit zeigen	Tuberkulinprobe!
σ II	2 Cöcaldr. q I	9 Tage	9 Monate	Nekrose der Bauchhaut an letzter Tuberkulin-Injektionsstelle. Sonst normal.	An verschied. Stellen, am stärksten im recht. Unterlappen, große miliare, graue Herdchen. Eine sehr große Anzahl kleinster, graudurchscheinender Herdchen	Lunge: Typischer Knötchenbefund	Tuberkulinprobe!
𝔙	2 Halsdrüsen f I	3 Tage	$9^1/_2$ Monate	Nekrose an der letzten Tuberkulin-Injektionsstelle. In der Leber ein unverdächtiger parasitärer Herd	Besonders in den Unterlappen kleine submiliare graue Knötchen in sehr großer Anzahl	Lunge: Typischer Knötchenbefund	Tuberkulinprobe! Weiterverimpf. d. größt. Knötch. auf d. Kornea d. Meerschw. (107) u. Kan. (o)

Dennoch genügte natürlich dieser Umstand nicht zur Ablehnung einer durch die Impfung entstandenen tuberkulösen Erkrankung. Ich nahm deshalb zunächst histologische Untersuchungen der eigenartigen Gebilde vor. Für dieselben schnitt ich diejenigen Lungenstückchen, welche die gröfsten Knötchen enthielten, aus und verarbeitete sie zu Schnittserien. Auf Tb färbte ich nach Ziehl-Neelsen, 24 Stunden lang im kalten Karbolfuchsin, doch wandte ich — um völlig sicher zu gehen — allerlei Modifikationen an. Ich kann als Resultat der aufserordentlich zahlreichen Untersuchungen (fast von jedem Tier verarbeitete ich ein oder mehrere Lungenstückchen in Serien) summarisch berichten, dafs sich niemals Tuberkelbazillen in den Knötchen gefunden haben. Der histologische Aufbau, von dem ich später spreche, führte ebenfalls zur Verwerfung einer tuberkulösen Erkrankung.

Ich machte noch weiterhin den Versuch der Übertragung knötchenhaltiger Teile auf neue Tiere. So impfte ich ein Meerschweinchen (69) mit vielen Knötchen der Lunge des Meerschweinchens U intraperitoneal. Nach 9 Monaten zeigte das neugeimpfte Tier nirgends eine Spur von Tuberkulose, wohl aber zu meiner gröfsten Überraschung zahlreiche kleine Knötchen von genau der gleichen Art wie die früher verimpften in seiner Lunge.

Lungenknötchen des Meerschweinchens W brachte ich in die vordere Augenkammer eines neuen Meerschweinchens (107) und eines Kaninchens hinein. Eine örtliche Tuberkulose ist auch darnach nicht eingetreten. Die Tötung und Obduktion der Tiere will ich erst in mehreren Monaten vornehmen, um mich dann überzeugen zu können, ob auch bei ihnen Knötchen in den Lungen entstanden sind. Aufserdem machte ich bei den am längsten am Leben gelassenen Tieren, die im ganzen bei der Obduktion die zahlreichsten und gröfsten Knötchen zeigten, Tuberkulin-Injektionen.

Sowohl bei Meerschweinchen T wie bei W trat nach Einspritzung von 0,3 ccm Neu-Tuberkulin nicht die geringste Reaktion ein,

mit Ausnahme einer mäfsigen Gewichtsabnahme, die sich in gleichem Mafse bei den Kontrolltieren zeigte. (30. I. 05.)

Ganz ebenso wenig reagierten die Tiere σ I, σ II und γ I auf die Injektion von 0,5 ccm Alt-Tuberkulin (am 14. II. 05) und späterhin (am 28. II. 05) σ I, σ II und $\mathfrak{B}$ auf die riesige Menge von 2,5 resp. 3 ccm Alt-Tuberkulin. Nur bei γ I und $\mathfrak{T}$ wiesen bei der Obduktion (nach Tötung mit Chloroform) einige der grauen Knötchen einen roten Hof auf, entstanden durch Kapillarhyperämie. Nach all diesen Befunden darf wohl mit Sicherheit ausgesprochen werden, dafs die Knötchen keine tuberkulösen Bildungen sind.

Nun ist uns zur Genüge bekannt, dafs auch tote Tuberkelbazillen Knötchenbildungen erzeugen können (Römer), nach Marcantonio soll das Serum und das defibrinierte Blut mit experimenteller akuter Miliartuberkulose behafteter Tiere auch nach Filtration durch das Chamberlandsche Filter bei intraperitonealer oder subkutaner Impfung in Lunge, Leber und Milz tuberkuliforme Herde (ohne Bazillen und Riesenzellen) hervorbringen. Bei intraperitoneal geimpften Meerschweinchen soll es typische Lebertuberkel hervorrufen können, ebenso erzeugen die in Äther resp. Chloroform gelösten Bestandteile der Tb nach dem gleichen Autor resp. nach Auclair gewisse Veränderungen, wie wir sie bei Tuberkulose zu sehen gewohnt sind.

Allen diesen Veränderungen ist aber gemeinsam, dafs sie denen der echten experimentell erzeugten oder unter den natürlichen Verhältnissen entstandenen Tuberkulose äufserst ähnlich sind. Bei unseren Knötchen dagegen handelt es sich um ganz differente Bildungen. Denn sie stellen histologisch nichts anderes dar als aufserordentlich grofse Lymphknötchen, die eine ganz auffallende Tätigkeit zeigen.

Wir finden nämlich (vgl. Fig. 7) bei gewöhnlich recht weiten Kapillaren der Umgebung Anhäufung von Zellen, deren Kerne zumeist grofs, hell, wie aufgeblasen, sehr chromatinarm sind; bei manchen Kernen sammelt sich das Chromatin am Rande an; wir sehen ferner als etwas besonders Charakteristisches in grofser Anzahl Kernteilungsfiguren in allen Stadien. Auch auf

eine öftere Anwesenheit zahlreicher eosinophiler Zellen in solchen Knötchen und den nahegelegenen Blutgefäſsen bin ich aufmerksam geworden — ob es sich aber um eine konstante Begleiterscheinung handelt, kann ich heute noch nicht sagen. Das Knötchen vermag bei dieser reichen Tätigkeit, wie erwähnt, bis über Miliumgröſse anzuschwellen und in den exquisiten Fällen finden sich die Lungen (am stärksten zumeist die Unterlappen) wie übersät von den kleinen Knötchen (Fig. 3 und 5 im Gegensatz zu Fig. 2 und 4). —

Als ich sicher zu sein glaubte, daſs die Knötchen Ansammlungen von Lymphelementen seien, stellte ich mir die Frage, ob und in welcher Weise solche in der normalen Lunge verteilt seien.

Ich habe deshalb bei zahlreichen Meerschweinchen Serienuntersuchungen von Lungenstücken vorgenommen, bei ganz normalen Tieren sowohl, wie bei solchen, die einer Infektion erlegen waren oder eine solche überstanden hatten[1]. Ich fand in allen untersuchten Lungen kleinste Ansammlungen von Lymphelementen und zwar ebensowohl bei jungen wie bei heranwachsenden und alten Tieren. Bei den neugebornen sind sie ganz klein, scheinbar auch spärlicher als bei älteren Tieren, mit dem fortschreitenden Wachstum tritt eine gewisse Vergröſserung und Vermehrung ein. Dies adenoide Gewebe hat seine Prädilektionsorte direkt unter der Pleura, im peribronchialen Gewebe und in der Scheide kleiner Blutgefäſse. Sein enger Zusammenhang mit dem Gefäſssystem geht auch daraus hervor, daſs man die Gebilde sehr häufig von kleinen und kleinsten Arterien durchbohrt findet.

Der mikroskopische Bau derselben ist gleich dem eines jeden Lymphknötchens. Abbildung 6 zeigt sehr gut die Zusammensetzung eines sehr groſsen Konglomerates vom Lymphendothelien aus einer normalen Meerschweinchenlunge. Man sieht dort stark

---

1) Ich nahm zur Untersuchung stets solche Stücke, in denen dem makroskopischen Anblick zufolge sich die gröſsten Knötchen befanden. Durch Übung brachte ich es so weit, noch allerkleinste »stecknadelspitzgroſse« Knötchen zu erkennen. Auf Details darf ich hier nicht eingehen, hoffe aber später in ausführlicher Weise dies Thema umfassen zu können.

chromatinhaltige, gleichmäfsig aussehende Zellen, die kaum etwas von einer gröfseren Tätigkeit erkennen lassen.

In den Lehrbüchern der Zoologie und der vergleichenden Anatomie konnte ich wenig Bemerkenswertes über diese Lymphorgane der Lunge finden.

Dennoch sind sie schon seit ziemlich langer Zeit beschrieben worden. Über die mit der Bronchialwand in inniger Beziehung stehenden Lymphorgane haben Burdon-Sanderson, C. A. Ruge, Klein, Friedländer, Schottelius und Frankenhäuser berichtet. Arnold und Lüders machten vor allem auf das subpleural liegende lymphatische Gewebe der Lunge aufmerksam, und bei Ribbert, neuerdings bei Sawada, bilden die Knötchen einen wesentlichen Punkt bei der Entstehung der hämatogenen Miliartuberkulose der Lunge.

Über die Deutung derselben ist man nicht immer einig gewesen, sie sind ebenso als normale Bestandteile angesehen worden, wie »als pathologische Produkte oder aber als mehr zufällige und unwesentliche Gebilde.«

Heute können wir es als gesichert betrachten — und für das Meerschweinchen bieten auch meine Untersuchungen eine Stütze — dafs man die Anwesenheit der lymphatischen Elemente in der Lunge als etwas ganz Normales ansprechen darf. Aber der besonders durch Arnolds Arbeiten errungene Standpunkt, dafs nicht nur bei den einzelnen Arten, sondern auch bei verschiedenen Individuen derselben Art Differenzen in der Verteilung und im Bau dieser lymphatischen Apparate sich finden, wird wieder zu verlassen sein. Wenn auch Verschiedenheiten in engen Grenzen zuzugeben sind, so bin ich nach meinen Untersuchungen heute der Überzeugung, dafs im allgemeinen das, was für individuelle Abweichung angesehen wurde, ein pathologisches Produkt ist, oder besser ausgedrückt, eine Reaktion des Körpers gegen eingedrungene Noxen darstellt. Während nämlich bei den normalen Tieren fast ausnahmslos verhältnismäfsig kleine, in grofser Ruhe befindliche Lymphorgane sich fanden (wie oben beschrieben), war bei den in der Tabelle aufgeführten Meerschweinchen beinahe stets ein ganz anderes Verhalten zu bemerken.

Hier darf ich zur besseren Begründung meiner folgenden Anschauungen einige Arbeiten von Bartel kurz einschalten. Der Autor versuchte der Fütterungstuberkulose beim Kaninchen durch Überimpfung von Drüsen, Tonsillen usw. auf Meerschweinchen zu folgen und konnte dabei wiederholt in Organen Tb nachweisen, wo makroskopisch keinerlei auf Tuberkulose deutende Veränderung zu konstatieren war, in einem Falle fand er sogar Latenz der Tuberkuloseerreger 104 Tage lang.

Mir ist im völligen Gegensatze hierzu — wie die Tabelle zeigt — der Nachweis der Tb auf dem gleichen Wege nicht geglückt. Da jedoch die im Vorhergehenden beschriebenen Versuche eindeutig erwiesen hatten, dafs sich ganz regelmäfsig durch die von mir verabreichten Tb-Quantitäten eine Fütterungstuberkulose erreichen läfst, so mufs ganz sicher zum mindesten ein Teil der durch Weiterverimpfung geprüften Organe Tb-haltig gewesen sein. (Man erinnere sich nur, dafs bis zu $10^1/_2$ Tagen zwischen Fütterung und Tötung vergangen waren!). Einerseits wird die Differenz zwischen Bartels und meinen bezüglichen Versuchen sich erklären lassen aus einem verschiedenen Virulenzgrade der verwandten Bazillen, anderseits macht das Fehlen jeglicher tuberkulöser Erscheinungen bei meinen Impftieren und der gerade bei ihnen immer wiederkehrende »Knötchen«-Befund es aufserordentlich wahrscheinlich, dafs die Knötchen mit den bei der Impfung in den neuen Tierkörper mit eingebrachten Tb zusammenhängen.

Ich hatte, angeregt durch Nicolas und Descos (oben zitiert) und durch meine anatomischen Untersuchungen die Vorstellung bekommen, dafs ganz schnell nach der Fütterung einzelne Tb in Drüsen einwandern. Nun wird gewifs nicht jede Drüse deshalb gleich von Tuberkulose befallen, besonders die Bartelschen Untersuchungen kommen ja den Behringschen Anschauungen von einer gewissen Latenz der Tb im tierischen Organismus entgegen. Meine Fütterungsresultate (des I. Teils) hatten gezeigt, dafs sehr häufig nur eine Drüsengruppe tuberkulös erkrankt war, in einer Anzahl von Fällen waren aber zweifellos verschiedene Gruppen gleichzeitig von der Tuberkulose ergriffen.

Es ging daraus für mich hervor, dafs wahrscheinlich die Infektionsmöglichkeit für viele Drüsengruppen in allen Fällen gegeben ist, dafs aber oft genug die Drüsen, in welche eine verhältnismäfsig geringe Anzahl von Tb eingedrungen ist, der Infektion widerstehen können. Nach meinen Resultaten sind dies sicher öfters die Halsdrüsen als die Prozessusdrüsen.

Wird nun eine solche Drüse dem Organismus frühzeitig entnommen, so mufs sie gewifs noch die vielleicht schon unschädlich gemachten oder doch bereits schwer geschädigten Tb enthalten. Wird die Drüse weiter überimpft, so kann eine Tuberkulose natürlich nicht mehr entstehen, die wenigen, zum mindesten schwer geschädigten Tb können auch nicht zu tuberkelähnlichen Bildungen mehr führen. Ich weise hier auf die schon oben zitierte, wichtige Arbeit von Perez hin. Dieser nimmt eine allmählich bis zum völligen Virulenzverlust sich steigernde Abschwächung der in die Lymphdrüsen eingedrungenen Bakterien an. Nach einer zwei- bis dreimaligen Passage der Tb durch die Drüsen konnte er nur noch eine milde Infektion bei Tieren erzeugen. Bei den ganz geringen Mengen unseres schwach virulenten (Menschen-) Tb hat gewifs die zweite Passage schon die völlige Abtötung derselben herbeigeführt. Nun wird aber der zweite Tier-Organismus die toten Tb nicht ohne weiteres liegen lassen oder einfach resorbieren. Wenn ihnen auch die vitale Kraft genommen ist, so enthalten sie noch immer dem tierischen Körper widrige Stoffe[1]). Gegen diese wird er sich durch Bildung von Abwehrprodukten schützen wollen, kurz es werden mit aller Wahrscheinlichkeit Immunisierungsvorgänge eingeleitet werden.

1) Bartels, der durch nicht sicher zu deutende Befunde an seinen Impftieren zu Untersuchungen über die Wirkung schwach virulenter Tb veranlafst wurde, fand zusammen mit Stein, dafs schwach virulente abgetötete Tb in den von ihnen veränderten Organen in natürlicher Verteilung eingeschlossen, nicht imstande seien, am Impftiere Veränderungen spezifischer Natur oder auch nur Marasmus zu erzeugen. Ich habe die Protokolle von B. und S. genau studiert, konnte aber in ihnen Veränderungen nicht finden, die in ihrem histologischen Bau meinen Lungenknötchen entsprochen hätten. Leider haben die Autoren keine Untersuchungen der Lungen selbst unternommen. Vielleicht besitzen sie noch das Obduktionsmaterial und vermögen bei genauer Durchsicht die Knötchen wirklich zu entdecken.

Für einen Ausdruck solcher Vorgänge nun halte ich meine Knötchen[1]). Da der Organismus sehr häufig in die Lage kommt, sich gegen eingedrungene schädliche Stoffe (Bakterien oder ihre Produkte) wehren zu müssen, so erschien es möglich, dafs nicht nur die Tuberkelbazillen, sondern auch andere belebte oder unbelebte Gifte das normale adenoide Gewebe der Lunge in der beschriebenen Weise beeinflussen können.

Bei meinen Nachforschungen an anderen Lungen als denen meiner Impftiere habe ich aber nur ganz selten ähnliche Veränderungen gefunden, so bei einem Tier, das eine schwere Diphtherietoxin-Infektion überstanden hatte, ein andermal bei einem Fall spontaner septischer Erkrankung, einmal auch bei einem alten schwangeren Muttertier.

Diese wenigen Beobachtungen vermöchten vielleicht gegen eine Spezifizität des eigenartigen Prozessus in der Lunge zusprechen, indessen könnte ja auch der Körper dieser Tiere in irgend einer Weise mit geringen Dosen abgeschwächter Tb zu tun gehabt haben[2]). Natürlich sind mit dem Mitgeteilten meine Arbeiten über diesen Punkt nicht abgeschlossen. Ich habe seit längerer Zeit schon Tiere in Beobachtung, die mit Drüsen und Blut unbehandelter neugeborener Junger geimpft sind. In den ersten drei Monaten konnte ich bei ihnen eine stärkere Knötchen-Entwicklung nicht feststellen. Weitere Stadien sind noch nicht untersucht.

---

1) Ich erinnere daran, dafs Manfredi und Viola auf den Einflufs der Lymphdrüsen bei der Erzeugung der Immunität gegen ansteckende Krankheiten aufmerksam gemacht haben.

2) Ich kann hier eine Beobachtung anführen, wo ich bei einem nur mit Drüsen eines unbehandelten neugeborenen Jungen geimpften Meerschweinchen (71) nach $2^2/_3$ Monaten eine typische Knötchenlunge fand. Die Obduktion ergab »eine einzige kleinlinsengrofse Halsdrüse, sehr hart. Beim Durchschneiden zeigte sich an einer Stelle purulente Erweichung, sowie ein kleiner Verkalkungsherd«. Die histologische Untersuchung bestätigte Tuberkulose dieser Drüse (mit aufserordentlich zahlreichen Riesenzellen und wenigen Tb), offenbar handelte es sich in diesem Falle um eine Stallinfektion. Es wäre nicht unmöglich, dafs bei den oben genannten drei Beobachtungen Stallinfektionen mit so abgeschwächten Tb stattgefunden hätten, dafs eine pathologisch-anatomisch nachzuweisende Tuberkulose nicht mehr entstehen konnte.

Ferner habe ich mit einem sehr stark virulenten, von Exzellenz v. Behring mir gütigst zur Verfügung gestellten Rindertuberkelbazillus Fütterungen vorgenommen und Drüsen wie Blut der betreffenden Tiere frühzeitig weiter verimpft. Im Blut selbst konnte ich kurz nach der Fütterung mittels der Joussetschen Methode Tb nicht nachweisen[1]. Das Ergebnis an den Impftieren mufs noch abgewartet werden.

Auch auf andere Bakterienarten und -Gifte will ich weiterhin meine Untersuchungen noch ausdehnen.

Für die vorliegende Arbeit möchte ich — da vorläufig noch zu wenig ganz Sicheres gefunden ist — keine bindenden Schlüsse ziehen, immerhin machen die Knötchen mir (wie aus meinen vorausgehenden Deduktionen ja hervorgehen mufs) wahrscheinlich, dafs der Tb durch die Fütterung rasch in die Organe der betr. Tiere gelangen kann.

Noch eine Frage ist der Erwähnung wert, wie es wohl kommen mag, dafs gerade in den Lymphorganen der Lunge solche Vorgänge auftreten. Hierzu mufs ich bemerken, dafs die Obduktion der Knötchentiere manchmal Vergröfserung der Milz und besonders recht grofse Follikel in denselben ergeben hat, die von weiten Kapillaren durchzogen waren — eine Erscheinung, welche an die für die Lungen beschriebene erinnert, und dafs ich mehrmals in den Lebern eigenartige Bildungen sah, die vielleicht auch hiermit zusammenhängen. Möglicherweise aber ist es die reiche Versorgung mit Sauerstoff (sowohl direkt aus der Luft, wie durch die Äste der Arteria pulmonalis[2]), die gerade die Lunge am befähigtsten macht, den Körper in seinen Abwehrbestrebungen zu unterstützen. Ob die gleichen Vorgänge auch bei anderen Tierarten, und insbesondere auch beim Menschen, sich finden, vermag ich nach meinen Beobachtungen natürlich nicht zu sagen, doch hat eine solche Meinung alle Wahrschein-

---

1) Diese von ihrem Entdecker sehr gepriesene Methode des Nachweises der Tb nach Verdauung der sie einschliefsenden Gerinnsel, scheint nach neueren Berichten, z. B. von Beitzke, doch nicht absolut zuverlässig zu sein

2) Nach Prof. Zumsteins Versuchen (zitiert bei Sawada) werden fast alle Lymphknötchen der Lunge von Zweigen der Lungenarterie versorgt.

lichkeit für sich. Speziell beim Menschen wird aber ähnliches wegen des starken Pigmentgehaltes der Lungen (und auch ihres adenoiden Anteiles) nur zu leicht der Aufmerksamkeit entgehen können.

Dafs so viele Monate nach der Infektion die Knötchen noch eine so starke Tätigkeit zeigen, braucht dann nicht wunder zu nehmen, wenn wir die Knötchen wirklich für den Ausdruck im Körper vor sich gehender immunisatorischer Vorgänge halten.

Versuche mit hämolytischem Serum.

Die ersten Fütterungsversuche mit genuinem Eiweifs wurden mit einem hämolytischen Immun-Serum vorgenommen. Wir wissen zwar heute nichts über die chemische Konstitution der spezifischen Körper in einem solchen Serum, dürfen aber wohl annehmen, dafs sie in dieselbe Kategorie von Substanzen gehören wie die übrigen Antikörper. (Man vergleiche hierzu die Darlegungen Zanggers »Über die Funktionen des Kolloidzustandes bei den Immunkörperreaktionen«.)

Es war daher naheliegend, ein hämolytisches Immun-Serum zu verfüttern, da schon geringe Quantitäten desselben im Blute des lebenden Tieres bedeutende und leicht nachweisbare Veränderungen hervorzubringen vermögen.

Wenn wirklich alle genuinen Eiweifsstoffe »fast quantitativ« durch den Magendarmkanal der Neugebornen ins Blut übergehen, so mufste ein mit genügenden Mengen eines spezifischen hämolytischen Serums gefüttertes Meerschweinchen unter denselben Krankheitserscheinungen sterben, als ob ihm das Serum direkt in die Blutbahn eingespritzt worden wäre, oder zum mindesten doch an schwerer Hämoglobinurie erkranken.

Ehe ich meine Versuche schildere, möchte ich noch einer Mitteilung Métalnikoffs Erwähnung tun, die übrigens seither in der Literatur keine Stütze gefunden hat. Es ist nämlich nach seinen Angaben gelungen, auch durch Blutfütterung spezifische Hämolysine zu erzeugen. Wenn dies allgemeine Geltung hätte, wäre also ein Übertritt unveränderten Blutes sogar durch den Magendarmkanal erwachsener Tiere in deren Kreislauf erwiesen.

Ich stellte mir ein hämolytisches Serum dadurch her, dafs ich mehreren Kaninchen wöchentlich je zweimal die wiederholt aufs sorgfältigste ausgewaschenen Blutkörperchen eines Meerschweinchens (so viel aus einer Karotis zu erhalten waren) in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt, intraperitoneal injizierte. Die am 9. und 10. XII. 1903 vorgenommene Prüfung des Serums eines seit dem 21. XI. 1903 behandelten Kaninchens (γ) ergab:

	Menge des spez. Serums.	Resultat nach 2h
0,1 ccm eines ausgewachsenen Meerschwein-Blutkörperchenbreies bei einem Gesamtvolum von 2,0 ccm zusammengebracht mit:	1. 0,5 ccm	komplette Lösung
	2. 0,25 »	
	3. 0,125 »	
	4. 0,06 »	
	5. 0,03 »	
	6. 0,015 »	mäfsige Lösung
	7. 0,01 »	
	8. 0,005 »	geringe Lösung
	9. 0,0025 »	nichts
	10. 0,001 »	
	Kontrolle	—

Gleichzeitig zeigte das Serum starke blutkörperchenagglutinierende Wirkung.

Das zur selben Zeit untersuchte Serum eines gleich lang behandelten Kaninchens β hatte eine nur ganz wenig schwächere Wirkung.

Die folgenden zwei Versuche wurden mit einem Mischserum (2 Teile Serum Kan. β + 1 Teil Serum Kan. γ) vorgenommen.

1. Ein 80 g schweres neugeborenes Meerschweinchen (J II, 2 Stunden alt) wurde am 14. XII. 1903 mit 1 ccm des Mischserums am Bauch subkutan injiziert. Am übernächsten Tag wurde stark hämoglobinhaltiger Urin sezerniert und in der Nacht starb das Tier. (Obduktion unmöglich, weil Eventeration durch die andern Käfiginsassen vorgenommen war.)

2. Gleichzeitig wurde ein 70 g schweres, gleichaltriges Meerschweinchen J III mit 3 ccm des gleichen Mischserums mittels gewöhnlicher Pipette gefüttert. Das Tier wurde 10 Tage lang genau beobachtet. Damit eine ständige Kontrolle des Urins ermöglicht war, wurde es während des Tages in ein Glasgefäfs gesetzt, das mit weifsem Fliefspapier ausgelegt war.

Das Tierchen blieb völlig munter und nahm an Gewicht stetig zu, es wurde niemals auch nur eine Spur von Hämoglobin mit dem Urin sezerniert.

Irgendwie stärkere Hämoglobinurie müfste sich ja durch eine rötliche Färbung des bei jungen Tieren hellen und klaren Urines kundgeben. Ich liefs mir aber daran nicht genügen, sondern löste den auf dem Filtrierpapier eingetrockneten Urin in physiologischer Kochsalzlösung und untersuchte mit dem Spektralapparat. Es gelang nicht, die bekannten Streifen des Hämoglobins nachzuweisen.

3. Meerschweinchen L II, 70 g schwer, wenige Stunden alt, bekam am 17. XII. 1903 mittels gewöhnlicher Pipette per os im Laufe des ganzen Tages $6^1/_2$ und am folgenden Morgen nochmals 1 ccm, zusammen also $7^1/_2$ ccm — diesesmal inaktivierten — hämolytischen Serums vom Kaninchen γ.

Es blieb völlig gesund, sezernierte nie hämoglobinhaltigen Urin (auch spektroskopisch geprüft).

4. Das gleiche Resultat ergab die Verfütterung von $8^1/_2$ ccm inaktiven Serums des Kaninchens γ an ein 90 g schweres Meerschweinchen M III am ersten und dritten Lebenstage (31. XII. 03 und 2. I. 04) und von $8^1/_2$—9 ccm des gleichen Serums an sein 90 g schweres Geschwister M IV an den gleichen Tagen.

Nachdem diese Versuche alle völlig negativ ausgefallen waren, setzte ich die Untersuchung zunächst auf anderen Gebieten fort, um erst im Juni 1904 wieder auf das hämolytische Serum zurückzukommen. Das frisch entnommene Serum des Kaninchens β hatte am 21. VI. 1904, nachdem das Tier ein halbes Jahr nicht mehr behandelt worden war, bei der oben geschilderten Versuchs-Anordnung noch starke hämolytische Wirkung, ein Tierversuch (v IV, 70 g schwer) zeigte aber doch, dafs eine weitere Steigerung noch von nöten sei. Es wurde deshalb vom 27. VI. 04 an wieder die Injektion mit Erythrocythen vom Meerschweinchen vorgenommen. Am 19. VII. ergab die Prüfung des Serums, genau nach der auch bei Sachs referierten Ehrlich und Morgenrothschen Vorschrift vorgenommen:

	Menge des hämol. Serums	Resultat nach 2 h
1 ccm einer 5proz. Aufschwemmung reiner Meerschwein-Blutkörperchen in 0,85 proz. Na Cl-Lösung versetzt mit . . . . (Gesamtvolum der Flüssigkeiten je 2 ccm)	0,2 ccm	komplette Lösung
	0,1 »	
	0,05 »	fast kompl. Lösung
	0,025 »	
	0,01 »	mäfsige Lösung
	0,005 »	geringe Lösung
	Kontrolle	—

Ein 4 Tage altes, 70 g schweres Meerschweinchen γ II bekam am gleichen Tag 1 ccm dieses Serums subkutan unter die Bauchhaut gespritzt. Es starb mit starker Hämoglobinurie nach $1^1/_2$ Tagen. Bei der Obduktion zeigte sich eine grofse blaurote Milz, stark rotes z. T. wie von flüssigem Blute erfülltes Knochenmark der Oberschenkel, stark blutiger Urin in der Blase.

Mit diesem ausgezeichnet wirksamen Serum wurde nun der folgende Versuch vorgenommen. Derselbe unterscheidet sich von den vorausgehenden durch die aufserordentliche Menge des verfütterten Serums. Weiterhin genügte mir hier nicht die einfache Beobachtung des Tieres, sondern ich nahm häufige Blutkörperchen-Zählungen vor, um eventuelle Veränderungen in der Zahl der roten Blutkörperchen feststellen zu können, auch wenn kein Hämoglobin durch die Nieren ausgeschieden würde. Durch Cantacuzène wissen wir ja, dafs geringste Mengen des hämolytischen Immunserums eine Vermehrung, gröfsere Mengen erst eine Auflösung und somit Verminderung der roten Blutkörperchen beim lebenden Tier hervorzubringen vermögen.

Schliefslich dehnte ich dabei die Untersuchung noch auf einen anderen Punkt aus, nach dem folgenden Gedankengang: Wenn wirklich hämolytisches Serum durch den Magendarmkanal des Neugebornen unverändert in seinen Kreislauf eindringen könnte, so müfste bei länger fortgesetzter Fütterung mit solchem Serum genau der gleiche Vorgang eintreten, wie wenn dasselbe wiederholt in den Körper und somit in das Blut des Versuchstieres eingespritzt würde, d. h. es müfste unter diesen Bedingungen der Tierkörper nach allgemein gültigen Gesetzen mit der Bildung spezifischer Antikörper reagieren, in diesem Falle also mit der Bildung von Anti-Hämolysinen. Durch den Nachweis (oder Nichtnachweis) dieser Stoffe mufste somit der vorliegende Versuch zum Experimentum crucis in dieser Frage werden.

Versuch.

Meerschweinchen 3. I., 90 g schwer, in der Nacht geboren, wird mit hämolytischem Serum von Kaninchen β gefüttert.

Blutkörperchenzählung vor Anstellung des Versuchs am ersten Lebenstag (25. VII. 1904 nachm. $^1/_2$5 Uhr) ergibt mit Zeifsscher Kammer bei Zählung von 64 Feldern: 6800000.

Am 25. und 26. VII. wurden im ganzen mittels Ballpipette 16 ccm aktives und 2 ccm inaktives Serum verfüttert.

27. VII. Vormittag und Nachmittag im ganzen 7 ccm inaktiven Serums verfüttert. Gewicht 110 g.

28. VII. Vorm. 5 ccm inaktiven, Nachm. 5 ccm aktiven Serums verfüttert. Gewicht 120 g.

Blutkörperchenzählung (wie oben) am Nachmittag: 6 250 000.

Urin, wiederholt am Nachmittag gelassen, ist völlig klar. Spektroskopisch: kein Hämoglobin.

29. VII. Am Nachm. 7 ccm aktiven Serums verfüttert. Gewicht 120 g.

30. VII. Vorm. 5 ccm aktiven Serums verfüttert. Gewicht 125 g.

1. VIII. Gewicht 145 g. Blutkörperchenzählung am Morgen (ausnahmsweise mit der Hälfte der gewöhnlichen Blutmenge vorgenommen) 4 787 500.

2. VIII. Gewicht 150 g.

3. VIII. Gewicht 165 g Blutkörperchenzählung am Morgen (mit der gewöhnlichen Blutmenge): 5 968 750.

6. VIII. Gewicht 150 g. Blutkörperchenzählung am Morgen (wie gewöhnlich): 6 556 250.

Der Urin war bis dahin stets ohne Hämoglobinbeimengung.

Mittags 11 Uhr: Entblutung durch Halsschnitt. Bei der Obduktion zeigte sich in der Blase klarer Urin.

Dies kleine Versuchstier bekam also in 6 Tagen nahezu 50 ccm hämolytisches Serum per os verfüttert. Hierbei wurde teils inaktives teils aktives Serum genommen, und zwar wurde auch letzteres benutzt, um einem eventuellen Einwand vorzubeugen, dafs das Blut des jungen Tieres zu wenig Alexin besitze, als dafs die hämolytische Eigenschaft resorbierten inaktivierten Serums zur Wirkung gelangen könne. Die Fütterungen wurden teils bei gefülltem, teils bei durch mehrstündiges Hungern leerem Magen vorgenommen, um die Magensaft-Sekretion unter verschiedenen äufseren Verhältnissen zur Geltung zu bringen.

Während der ganzen Dauer des Versuches konnte keine Hämoglobinurie beobachtet werden. Die Zählung der roten Blutkörperchen ergab vor Beginn der Fütterung:

6 800 000, dann

aufeinanderfolgend die Werte von 6 250 000,

4 787 500,

5 968 750 und am Ende des Versuches

6 556 250.

Hierzu mufs bemerkt werden, dafs die Zählung der roten Blutkörperchen bei so kleinen Tieren ziemliche Schwierigkeiten macht. Ein Schnitt durch die Ohrhaut (Ohrvene) genügt oft nicht, um das notwendige Blut zu erhalten, und man mufs in diesem Falle zu kleinen Einschnitten in die Bauchhaut seine Zuflucht nehmen; auch da kommt es oft vor, dafs das Blut so lange braucht, um in genügender Menge auszufliefsen, dafs es schon in der kleinen Saugpipette geronnen ist, ehe man dazu kommt, die zur Verdünnung dienende physiologische Kochsalzlösung nachzusaugen. So bin ich manchmal überhaupt zu keiner Zählung gekommen, und gerade am 1. VIII., wo das auffällige Resultat eines Wertes von ca. 4³/₄ Millionen gefunden wurde, mufste ich — um überhaupt eine solche ausführen zu können — mit der Hälfte der sonst immer benutzten Blutkörperchenmenge mich begnügen. Ich glaube wohl, dafs hierdurch eine Fehlerquelle geschaffen wurde, aber immerhin stehen die fünf aufeinanderfolgenden Blutkörperchenwerte ihrer Gröfse nach in einem kontinuierlichen Zusammenhang. Wenn auch nach Cantacuzène durch Eindringen einer kleinen Menge des spezifisch hämolytischen Serums in das Blut eine vorübergehende Zunahme der Erythrozythen zu erwarten gewesen wäre, so lassen unsere Zählungen vielleicht doch den Rückschlufs zu auf eine kurzdauernde Abnahme der roten Blutkörperchen; mit dem Aussetzen der Fütterung des hämolytischen Immunserums würde dann die Erythrozythenzahl rasch zur alten Höhe angestiegen sein. Das Fehlen jeglicher Hämoglobinurie beweist aber auf jeden Fall, dafs es sich nicht um eine umfangreichere Zerstörung der roten Blutkörperchen gehandelt haben kann; und wenn wir somit wirklich zu dem Resultat gelangen würden, den Eintritt von verschwindend kleinen Mengen des verfütterten Serums in das Blut anzunehmen, so würden wir damit nur die Regel bestätigt finden, die sich schon aus Versuchen von Ascoli, Uhlenhuth und Michaelis und Oppenheimer ergeben hat. Es gelang diesen nämlich bei erwachsenen Tieren nach wiederholt per os eingeführten grofsen Eiweifsmengen später spezifische Präzipitine im Blute nachzuweisen. Diese Befunde werden ja durch die plötzliche

Überschwemmung des Magens genügend erklärt, die es für den Augenblick nicht zu entsprechend grofser Verdauungssaft-Absonderung kommen läfst.

Die Untersuchung des Serums der mit so gewaltigen Mengen spezifisch hämolytischer Stoffe gefütterten Jungen auf Anti-Hämolysingehalt ergab aber ein vollkommen negatives Resultat. Sie wurde zu wiederholten Malen vorgenommen, wobei die Menge der auf Anti-Hämolysingehalt geprüften Flüssigkeit verschieden grofs war. Es bedarf kaum der Erwähnung, dafs erst in Vorversuchen die Kraft des zu diesen Experimenten benutzten hämolytischen Serums genau wieder-festgestellt war, und dafs den eigentlichen Versuchen stets der reine Hämolyse-Versuch parallel ging.

Darnach bin ich doch der Meinung, dafs die gröfseren Differenzen bei den Blutkörperchenzählungen nur durch die geschilderte Fehlerquelle zu erklären sind.

Versuche mit Kasein.

Ich komme nun zur Schilderung der Versuche mit Verfütterung von Kuhmilch. Jegliche Milch enthält bekanntlich ganz verschiedenartige genuine Eiweifskörper, als deren wichtigste ich das Serumeiweifs und das Kasein nenne.

Nun wäre es ja schon an und für sich interessant gewesen, den Nachweis zu versuchen, ob auch diese beiden Stoffe durch den Magendarmkanal des Neugebornen in seine Blutbahn übergehen können, es lag aber eine ganz besondere Pflicht zu diesen Untersuchungen vor infolge der Stellungnahme v. Behrings gerade zur Resorption des Kaseins vom Intestinaltrakt des Neugebornen aus. In einem zu Anfang 1904 in der Woche erschienenen populären Aufsatz »Säuglingsmilch« erklärt v. Behring, dafs der Säugling mit dem Serum-Eiweifs eine zur Bluts- und Gewebsbildung unmittelbar geeignete Nahrung in sich aufnimmt, während das Kasein »bei der direkten Aufnahme in das Blut neugeborener Kinder geradezu

wie ein Gift« wirke. Er sagt dann an späterer Stelle: Während gröfsere Kinder und erwachsene Menschen die relativ grofsen Kügelchen (Moleküle) von genuinem hämatogenem Eiweifs — . . . — durch ihre Schleimhäute nicht hindurch lassen, verhalten sich dem gegenüber die intestinalen Schleimhäute der Säuglinge bis zum Alter von drei bis vier Wochen wie feinporige Filter. Selbstverständlich gehen da aber nicht blofs die in der Milch enthaltenen Teilchen von hämatogenem Eiweifs, sondern auch die eher noch etwas kleineren Käsestoffteilchen in die Blutbahn über. Sie wirken daselbst wie Fremdkörper, deren sich das Blut wieder entledigen mufs, und damit hängt ihre schädliche Wirkung zusammen.«

Von den Bedenken, die sich gegen diese Annahme des Kasein-Übertritts in das Blut sofort einstellten, will ich erst nach Schilderung meiner Versuche sprechen.

Selbstverständlich konnte sich der Nachweis des Kaseins — nur nach diesem genuinen Eiweifs der Milch habe ich gefahndet, und nur von ihm wird im folgenden die Rede sein — nicht auf chemische Methoden stützen, aber wir haben ja in den letzten Jahren durch die biologische Forschung Reagentien kennen gelernt, die ungemein viel feiner und spezifischer arbeiten als die chemischen und ein solches Reagenz besitzen wir für das Kasein in dem Laktoserum.

Das Laktoserum wird in entsprechender Weise, wie das oben für das hämolytische Immun-Serum geschildert wurde, dadurch hergestellt, dafs man Tieren Kuhmilch in angemessenen Abständen subkutan injiziert. Das Blutserum so behandelter Tiere (Kaninchen) enthält nach einiger Zeit einen Stoff, der die Eigenschaft besitzt, jegliches Kuh-Kasein aus Flüssigkeiten auszufällen, zu präzipitieren. Man kann durch diesen Präzipitations-Vorgang in klaren Medien schon allerkleinste Spuren durch die bald auftretende Trübung nachweisen.

Nachdem die Versuche, mittels Rohmilch ein Laktoserum herzustellen, durch den frühzeitigen Tod der dazu benutzten Tiere immer wieder vereitelt waren, entschlofs ich mich, von der-

selben[1]) abzugehen und verwandte nun nach dem Forster-Gerberschen Verfahren hergestellte Milch zu diesen Injektionen.

Dies Verfahren hat einerseits den Vorteil, die pathogenen Bakterien der Milch abzutöten, anderseits verändert es das Kasein in keiner Weise.

Mit dieser Milch (wöchentlich 2 malige Injektion von je 10 ccm) kam ich sofort zum Ziel.

Am 6. und 7. VI. 1904 wurde den beiden seit 3½ Wochen behandelten Kaninchen (ι und κ) Blut entnommen. Beider Serum zeigte in abgerahmter Milch in der Verdünnung von 1 : 360 noch deutliche Ausfällung und Niederschlagsbildung (siehe unten).

Ehe ich nun zur Schilderung meiner Milch-Fütterungs-Versuche übergehe, will ich noch erwähnen, daſs von der vierten Woche ab die beiden Kaninchen deutlich an Gewicht abzunehmen begannen. Das eine wurde nach der letzten Injektion so hinfällig, daſs es zu Beginn der 6. Woche getötet werden muſste, nachdem es im ganzen 7 mal 10 ccm Gerber-Milch eingespritzt bekommen hatte. Die Prüfung des Serums ergab jetzt, daſs offenbar unter der schweren Reaktion des Körpers gegen die letzten Injektionen fast jegliche präzipitierende Wirkung wieder geschwunden war.

Ähnliche Vorgänge finden wir ja bei der isopathischen Immunisierung der Pferde beim Tetanus, wo in der Reaktionszeit der Immunisierungswert des Blutserums abnimmt, und — wie Dieudonné angibt — die bis dahin im Harn nachweisbaren immunisierenden Substanzen aus diesem verschwinden, ja sogar manchmal tetanusgifthaltigem Harn Platz machen.

Um nicht ein gleiches Miſsgeschick am andern Kaninchen zu erleben, nahm ich seine Entblutung vor. Das Serum verursachte noch deutliche Präzipitation in abgerahmter Milch, 1 : 360

---

1) Ich hatte deshalb Rohmilch genommen, um jeglichem Einwand begegnen zu können, der vielleicht gegen die Benutzung gekochter Milch zur Herstellung eines brauchbaren Laktoserums hätte gemacht werden können. Angaben der Literatur freilich erweisen, daſs durch Injektion gekochter Milch (nach dem Bericht von Hippius sogar durch Einspritzung 1 Stunde lang bei 120° im Autoklaven sterilisierter Milch) ein vollwirksames Laktoserum erhalten werden kann.

verdünnt, wenn man auch nur 1 Tropfen zu 2 ccm der Milchverdünnung zusetzte. Wie ad hoc angestellte Versuche zeigten, wurde die Reaktion nicht gehemmt, wenn größere Mengen des Blutserums normaler Neugeborner den einzelnen Röhrchen beigemischt waren. Mit Serum von obigem Tiere wurden alle die folgenden Untersuchungen vorgenommen.

I. Meerschweinchen m I, 80 g schwer, etwas über 1 Tag alt, bekommt mittels Ballpipette per os am

24. V. 1904	**abends 6 Uhr**	**2 ccm**	**Gerbermilch**		
25. V.	**morgens 9 Uhr**	**3 „**	**„**		
	„ 11 „	**2 „**	**„**		
	nachm. 4 „	**2 „**	**„**	}	**während des Tages im übrigen hungernd.**
26. V.	**morgens 9 „**	**3 „**	**„**		
	„ ¾11 „	**2 „**	**„**		
	„ 12 „	**durch Halsschnitt entblutet.**			

Bei der Untersuchung mit unserem Laktoserum auf etwaige Kaseinbeimengung wurde stets so verfahren, daſs fallende Mengen des zu untersuchenden Blutserums mit steriler physiologischer Kochsalzlösung auf ein gewisses Volumen gebracht wurden. Dann wurde jedem Röhrchen eine gröſsere Menge des wirksamen Laktoserums, *in diesem Falle waren es je 10 Tropfen*, zugesetzt.

Es zeigte sich hier nicht die geringste Präzipitation.

Die verschieden starken Verdünnungen des auf Kaseingehalt zu prüfenden Serums wurden deshalb vorgenommen, weil — wie wir vor allem durch L. *Michaelis* und *Rostoski* wissen — starke Eiweiſskonzentration als solche die Präzipitinreaktion verhindert (R.), und die Wirkung schwach wirksamer Präzipitine nur dadurch sich zeigen läſst, daſs man viel Präzipitin mit wenig präzipitabler Substanz mischt, da sonst infolge des Überschusses an präzipitabler Substanz die Reaktion überhaupt nicht zustande kommt (M.). Wir wissen ferner durch *Michaelis*, daſs der Regel nach bei der Präzipitinreaktion der Niederschlag durch einen Überschuſs der präzipitablen Substanz wieder gelöst wird.

Um auch dieser Möglichkeit zu begegnen, wurde — nachdem der obige Versuch negativ ausgefallen war — eine weitere Verdünnung durch Zusatz abgemessener Mengen von physiologischer Kochsalzlösung herbeigeführt, *aber ohne daſs dadurch das*

negative Resultat des Versuchs eine Änderung erfahren hätte.

II. Meerschweinchen m II, 80 g schwer, vom gleichen Wurf wie das vorige, bekommt am 24. V. 1904 und am Morgen des 25. V. insgesamt 7 ccm Milch. Entblutung am 25. V. mittags 12 Uhr.

Versuchsanordnung und Ergebnis genau wie bei I.

III. Meerschweinchen t I, 70 g schwer, wenige Stunden alt, bekommt mit Ballpipette per os am 9. und 10. VI. 1904 zusammen 12 ccm Milch. Am 10. VI. nachmittags $^1/_2$6 Uhr, also $1^1/_2$ Stunden nach der letzten Fütterung Entblutung durch Halsschnitt.

Gleichzeitig wird nach Eröffnung des Peritoneums der Inhalt der Blase steril aufgefangen.

Wir hatten in diesem Fall genügend Serum des Jungen, um Mengen von 0,2 ccm abwärts zur Prüfung nehmen zu können. Der Laktoserum-Zusatz betrug je 3 Tropfen. Selbstverständlich wurden zahlreiche Kontrollen angestellt.

Das Blutserum enthielt kein Kasein.

Nun nahm ich in diesem Falle auch eine Untersuchung des Blasen-Urins auf etwaige Kaseinbeimengungen vor.

Wir wissen ja aus der Physiologie, und ich stütze mich im folgenden vor allem auf die Angabe Neumeisters, daſs die Nieren die Aufgabe haben, die Zusammensetzung des Blutes zu überwachen, indem sie alles Fremdartige und Überschüssige ausscheiden, und daſs sie diese Aufgabe so prompt erfüllen, »daſs man zur Prüfung, ob ein Eiweiſsstoff direkt resorbierbar ist, denselben nur in das Blut zu injizieren braucht.«

Es hat sich nun bei solchen Untersuchungen, wie sie in groſser Anzahl vorgenommen worden sind, gezeigt, daſs von Proteinsubstanzen nicht direkt assimilierbar sind: das genuine Eieralbumin, das Kasein, der Blutfarbstoff und das Glutin. Hier mag auch eine Arbeit von Gürber und Hallauer aus allerletzter Zeit Erwähnung finden, in der nach intravenöser Injektion von Kasein im Harn dieser Stoff unverändert nachgewiesen werden konnte.

Es müſste also nach diesen Gesetzen ein Teil des Kaseins, falls solches in das Blut durch die Fütterung übergetreten wäre, bereits wieder in den Harn ausgeschieden worden sein.

Die Untersuchung des Harns mit dem Laktoserum ergab, dafs kein Kasein in demselben war.

Der Versuch war abends 1/2 7 Uhr angestellt, die Röhrchen standen über Nacht im Eisschrank. Am folgenden Morgen fand sich das Kontrollröhrchen völlig klar, das mit Laktoserum versetzte Röhrchen dagegen zeigte deutliche, diffuse Trübung ohne Bodensatz. Die mikroskopische Prüfung diese Sediments (zur exakten Sedimentierung bediente ich mich stets der Wasserzentrifuge) zeigte lediglich eine grofse Menge charakteristischer Kristalle von Oktaederform, die in Essigsäure nicht löslich waren — es handelte sich offenbar um oxalsauren Kalk — und ich habe davon die Vorstellung, dafs die Oxalsäure aus dem Grünfutter stammen mufs (das sich schon am Tage der Geburt im Magen jedes Meerschweinchens finden läfst), der Kalk dagegen aus dem Laktoserum[1]).

IV. Meerschweinchen t II, 70 g schwer, vom gleichen Wurf.

Genau ebenso und gleichzeitig behandelt wie das vorige.

Resultat in allen Punkten das gleiche negative (bei zweimaliger Prüfung).

V.—VII. Weiter führe ich einen Versuch mit 3 jungen Meerschweinchen vom selben Wurf an, (R III, R IV, R V, 75 g, 75 g, 100 g schwer), die vom Tag der Geburt an mit roher Milch gefüttert wurden. Sie bekamen am 13. und 14. VI. 1904 mittels Ballpipette je 12 ccm Milch und wurden eine Stunde nach der letzten Fütterung am Abend des 14. VI. entblutet.

Der Urin wurde aus den abgebundenen Blasen steril aufgefangen. Die Prüfung des Blutserums auf Kaseingehalt wurde gemeinsam vorgenommen, gleichzeitig wurde zur Kontrolle das Serum von 4 neugebornen unbehandelten Meerschweinchen (u I—IV) in der nämlichen Weise geprüft.

Nach 5 1/2 Stunden zeigten sich die sämtlichen Röhrchen noch völlig klar.

1) Im Urin von Säuglingen liefs sich oxalsaurer Kalk bei wiederholten Untersuchungen nicht nachweisen. Salkowski fafst übrigens den oxalsauren Kalk im Urin als ein Abbauprodukt von Nukleinen, nicht nur von Pflanzen auf.

Erst über Nacht stellte sich eine Trübung ein, die in gleicher Weise abgestuft — sowohl im Serum der milchgefütterten wie der unbehandelten Tiere sich zeigte, soweit Laktoserum zugesetzt war, nicht aber in den Kontrollröhrchen, die statt des Laktoserums nur physiologische Kochsalzlösung zugesetzt bekommen hatten.

Die mikroskopischen Präparate des zentrifugierten Sedimentes ergaben nadelförmige Kristalle, offenbar von neutralem phosphorsaurem Kalk, am nächsten Tag auch unregelmäfsige Körnchen, wohl ebenfalls phosphorsauren Kalks — $Ca_3(PO_4)_2$.

Über Salzniederschläge bei Präzipitinversuchen hat schon Ascoli im Jahre 1902 berichtet. Die eben niedergelegten Beobachtungen zeigen, wie wichtig es ist, jeden Niederschlag bei Präzipitin-Reaktionen auch mikroskopisch zu identifizieren.

Eine Beobachtung der angestellten Versuche, länger als die ersten Stunden hindurch schien mir auf jeden Fall wünschenswert, und ich habe lieber mir die Mühe genommen, erst später auftretende Niederschläge noch mikroskopisch zu untersuchen, als dafs ich einen Versuch schon für negativ erklärte, bei dem in den ersten Stunden die Flüssigkeiten ungetrübt geblieben waren.

Um so gröfsere Beweiskraft müssen natürlich die vorliegenden Untersuchungen haben.

Mit dem Mischurin der 3 R-Tiere angestellte Versuche ergaben ebenfalls völliges Freisein von Kasein-Präzipitat, aber wiederum Kristallniederschläge von der gleichen Art wie in dem Blutserum. Es mag hinzugefügt werden, dafs ein zur Kontrolle in derselben Zeit mit Laktoserum untersuchter Blasenurin eines älteren Meerschweinchens (Φ) den gleichen Kristallbefund darbot, aber aufserdem noch harnsaure Salze enthielt.

VIII.—XII. Das Folgende stellt einen Versuch im Grofsen dar. Er wurde gleichzeitig mit 5 Jungen unternommen (h I, h II, i I, je 80 g schwer, 2 Tage alt, k I und k II, 80 g schwer, einige Stunden alt). Sie erhielten ganz bedeutende Mengen Milch verfüttert, und der Zweck war, während des Lebens im Urin den Kaseinnachweis zu versuchen, vor allem aber nach einem ähn-

lichen Gedankengang wie bei dem letzten Experiment mit hämolytischem Serum — zu prüfen, ob durch die andauernde Verfütterung der grofsen Kaseindosen vielleicht ein Laktoserum gewonnen werden könnte. Somit mufs also auch dieser Versuch bei der Entscheidung der Kaseinfrage das Experimentum crucis darstellen.

Leider war es nicht möglich, den Urin der Tiere während des Versuches so aufzufangen, dafs jede Berührung mit den Fäces vermieden werden konnte. Eine Entnahme des Harns mittels Katheter war natürlich bei den kleinen Tieren ausgeschlossen.

Am 17. VI. 1904 wurde verfüttert:

vormittags 12 Uhr je 2 ccm Gerber-Milch
nachmittags 2 „ „ 2 „ „
„ 4 „ „ 2 „ „
„ 6 „ „ 2 „ „
„ 1/2 6 Uhr erste Urinentnahme.

Am 18. VI. 1904 erhielten die Tiere je 10 ccm Gerbermilch (um 9, 11, 2, 4 und 6 Uhr).

Am Abend wurden sie zur Mutter zurückgesetzt und blieben dort während des 19. VI. (Sonntags).

20. VI. 04. Tagsüber bekam jedes Tier je 6 ccm Gerbermilch (2, 4 und 6 Uhr).

21. VI. Die Tiere bekamen im Laufe des Tages je 10 ccm Gerbermilch.

22. VI. Verfütterung von je 10 ccm Rohmilch.

23. VI. Verfütterung von je 12 ccm Gerbermilch.

24. VI. Die Tiere zur Mutter gesetzt (Feiertag).

25. VI. Verfütterung von je 12 ccm Rohmilch.
Gewicht von 3 Tieren noch je 80 g, von zweien je 100 g.
Stuhl stets geformt.

26. VI. Die Tiere zur Mutter gesetzt (Sonntag).

27. VI. Verfütterung von je 8 ccm Gerbermilch.

28. VI. Verfütterung von je 12 ccm Gerbermilch. Der Urin von diesem Tag wird nochmals zur Untersuchung benutzt.

Am Abend kommen die Tiere zur Mutter zurück.

4. VII. Die Tierchen haben, seit sie wieder an der Mutter saugten, an Gewicht zugenommen (Gewicht von dreien je 100, von zweien je 120 g). Am Abend wurden sie durch Halsschnitt entblutet, ihr Serum wurde gemeinsam verarbeitet.

Von einer Untersuchung des Serums auf Kasein konnte abgesehen werden, da die letzte Kuhmilch 6 Tage vor der Tötung

verfüttert war, also das dem Blut fremde Kasein sicher längst aus demselben ausgestofsen sein mufste, selbst wenn welches eingedrungen war.

Der Urin der fünf Tierchen vom ersten Fütterungstage wurde mit je fünf Tropfen Laktoserum in der alten Anordnung geprüft. Der Versuch wurde mittags angesetzt. Am Abend zeigte sich in den mit Laktoserum versetzten, aber nicht in den Kontroll-Röhrchen, Trübungen und zwar, je nach der Konzentration des Urins in fallenden Mengen. Die mikroskopische Untersuchung des Zentrifugates ergab wiederum Kristalle, allem Anscheine nach oxalsauren Kalks. Es fanden sich weiter körnige Gebilde, die aber im Färbepräparat wie Diplokokken aussahen.

Der Urin vom 28. VI. zeigte nach Anstellung der Laktoserum-Probe wiederum leichte Trübungen, deren Untersuchung sie mit Wahrscheinlichkeit als Kasein-Niederschläge ansprechen liefs. (Gleichzeitig untersuchter Urin des eben getöteten Laktoserum-Kaninchens zeigte diese Niederschläge nicht.)

Wenn somit in diesem letzten Urin die Anwesenheit geringer Kaseinmengen wahrscheinlich gemacht ist, so müssen wir folgendes überlegen:

Die eine Möglichkeit, die wir annehmen können, ist die, dafs das in Spuren gefundene Kasein im Urin selbst enthalten war. Dann müfste es wirklich durch die Nieren aus dem Blute ausgeschieden worden sein, und wir würden in dem Falle die aufserordentliche Überladung des Magendarmkanales mit der Kuhmilch (jedes einzelne Tierchen erhielt in der kurzen Zeit 88 ccm, also mehr als sein Anfangsgewicht) für den Durchgang der geringen Mengen des Kaseins verantwortlich machen müssen, es hätten eben — wie dies ja bei den früher zitierten Versuchen mit erwachsenen Tierchen von Ascoli, Uhlenhuth, Michaelis und Oppenheimer auch der Fall war — die Verdauungssäfte für den Augenblick nicht in genügender Menge für die in überreichlichen Portionen eingebrachten Kaseinmassen abgesondert werden können. Die zweite Möglichkeit, an die ich eigentlich mehr noch denke als

an die erste, ist die, dafs die niedergeschlagenen Kaseinteilchen gar nicht aus dem Urin selbst stammen, sondern aus den Fäces, die trotz aller angewendeten Vorsichtsmafsregeln doch nicht von der Berührung mit Urin ferngehalten werden konnten. Bei der Beurteilung dieser Frage müssen wir aber der Befunde von P. Th. Müller, Michaelis und Oppenheimer und F. Hamburger gedenken, dafs nämlich die Eiweifskörper, wenn sie von Pepsin-Salzsäure, in geringerem Grade, wenn sie von Trypsin[1]) verdaut werden, soweit verändert werden, dafs sie durch das entsprechende Immunserum nicht mehr gefällt werden können. Ein solches Verdauungsgemisch ruft auch, subkutan injiziert, nicht mehr die Bildung von Antikörpern hervor.

Es ist nun allerdings die Frage, ob solche Reagenzglasversuche sich ohne weiteres auf den tierischen Magendarmkanal übertragen lassen. Ich mufs schon die Meinung aussprechen, dafs bei der Fütterung mit so aufserordentlichen Mengen einer nicht adäquaten Nahrung im Darmkanal sich auch nicht gewöhnliche Vorgänge abspielen, und dafs da manche Bestandteile der eingebrachten Nahrung eben doch den Verdauungssäften entgehen können. Dafs die Kuhmilch in der Tat bei den fünf Jungen nicht »die richtige, (d. h. adäquate, gut ausbeutbare) Nahrung« war, geht am besten aus ihrer Gewichtskurve hervor, die erst wesentliche Zunahme zeigte, als die Mutterbrust wieder in ihre Rechte getreten war — eine Erfahrung, die wir in der Kinderheilkunde jeden Tag machen.

Also, ohne hier mich durch eine endgültige Entscheidung zu binden, möchte ich doch eher annehmen, dafs das Kasein in

1) Für die Milch ist dies (beim Trypsin) speziell von Müller und Hamburger nachgewiesen. Allein Obermeyer und Pick haben bei der Verdauung von Eiereiweifs merkwürdige Beobachtungen gemacht, die den oben allgemein ausgesprochenen Satz bedeutend einschränken. Läfst man nämlich Pepsinsalzsäure kurze Zeit auf Eiereiweifs einwirken, so gibt das Produkt der Verdauung mit dem zugehörigen Immunserum keine Reaktion mehr, trotzdem sich noch unveränderte Eiweifskörper chemisch nachweisen lassen. Dagegen findet man nach Trypsinverdauung noch die Präzipitation durch das Immunserum, auch wenn Eiweifs chemisch nicht mehr nachzuweisen ist.

diesem Falle der Pepsin-Salzsäure und dem Trypsin, als dafs es dem im Magen befindlichen Labenzym entgangen ist. Hierüber mufs ich mich noch später des weiteren aussprechen.

Zunächst aber will ich nun noch das Resultat der wichtigsten Prüfung berichten, ob nämlich durch die langdauernde Kuh-Kasein-Fütterung ein Kuh-Laktoserum entstanden ist.

Ich machte die Prüfung nebeneinander zweimal, sowohl mit roher wie mit Gerberscher Milch, indem ich je 3 ccm der abgerahmten Milch in Verdünnungen von 1:10 bis 1:360 mit je 1 ccm des Serums versetzte. Es ergab sich selbst bei mehrtägiger Beobachtung nicht der geringste Niederschlag.

Das Serum der so übermäfsig mit Milch gefütterten Jungen war also kein Laktoserum.

Dies stimmt überein mit den Untersuchungen von Moro und Hamburger, die weder bei mit Kuhmilch ernährten Tieren noch beim künstlich ernährten Säugling ein Laktoserum fanden.

Und dafs ein solches sich nicht finden kann, das beruht eben offenbar auf dem Vorhandensein des Labfermentes im Magen, das ja eine sofortige Gerinnung des Kaseins veranlafst.

Pawlow gibt an, dafs die Beschaffenheit sämtlicher Verdauungssekrete von der Art der eingeführten Nahrung abhängig ist. Die für die Verdauung der natürlichen Nahrung notwendigen Fermente sind bereits beim neugebornen Kinde vorhanden und die Ausscheidung der spezifischen Fermente ändert sich mit der Änderung der Nahrung.

Diese Angaben sind es wohl in der Hauptsache, die von Behring vorschwebten, wenn er sagt:

»Ich habe genügende experimentelle Anhaltspunkte für die Annahme, dafs Kasein verdauende Fermente überhaupt erst unter der Reizwirkung des Kaseinimports entstehen, genau so wie Antikörper gegen andere Proteingifte bei systematisch gesteigerter Giftzufuhr im lebenden menschlichen und tierischen Körper produziert werden, derart, dafs was ursprünglich ein Gift war, hinterher zum Nahrungsmittel werden kann; und ich bin der Meinung, dafs ich damit nicht blofs im Gleichnis rede, sondern

dafs wir es bei der Entstehung von Stoffen, die das Kasein unschädlich machen, mit einer Antikörperproduktion zu tun haben, die im Prinzip genau nach den Regeln abläuft, wie die Antikörperproduktion nach der Aufnahme von Diphtheriegift und Tetanusgift in das Blut von Versuchstieren.«

Diesem Gedankengang folgend, nimmt von Behring an, dafs der fermentative Antikörper »für das Kasein in seiner Eigenschaft als ursprüngliches Toxoprotein — dem Menschen verloren gehen kann, wenn er gänzlich aufhört, Milchnahrung zu sich zu nehmen« und er schliefst weiter, dafs übermäfsige Kaseineinverleibung bei einem neugebornen Kinde, »das noch nicht vorher durch kleinere Kaseindosen gewissermafsen immunisiert worden ist, ebensogut eine akut verlaufende und zum Tode führende Vergiftung auslösen kann, wie eine zu grofse Diphtheriegiftdosis zu Beginn der immunisierenden Vorbehandlung«.

Nun glaube ich doch, dafs es der Mühe wert ist, dieser Ansicht in einigen Einzelheiten zu folgen und zu sehen, wie weit ihre Voraussetzungen zutreffen.

Pawlow sagt, wie wir gesehen haben, die für die Verdauung der natürlichen Nahrung notwendigen Fermente seien bereits beim neugeborenen Kinde vorhanden. Dies ist aber nicht der Fall bei den Antikörpern der bakteriellen Gifte, soweit sie nicht vererbt sind[1]). Sollten wir uns nun vorstellen, dafs das Labenzym in derselben Weise vererbt werden kann wie das Diphtherie-Antitoxin? Und wenn wir wirklich uns mit dieser Vorstellung abfinden könnten, wüfsten wir dann eine Erklärung dafür, dafs ein solcher vererbter Stoff nicht im Blutserum sich findet, sondern nur von der Magenschleimhaut abgeschieden wird, wenn Milch in den Magen gelangt?

Und nun mufs ich des weiteren darauf hinweisen, dafs das Labenzym ja dasselbe ist für die Milch der Mutter wie für die nicht adäquate Milch, in unseren Fällen also die Kuhmilch.

Die Muttermilch ist aber für den Säugling die ideale Nahrung, das ist der oberste Lehrsatz in der

1) Hierüber verweise ich auf die später folgenden Versuche mit dem Diphterie-Antitoxin.

Kinderheilkunde, und für die ideale Nahrung kann gewifs kein Gegengift notwendig sein.

Man hat sich deshalb auch eingehend in der Kinderheilkunde mit dem Labenzym beschäftigt. Über die chemischen Prozesse, welche dasselbe hervorruft, herrscht jetzt völlige Klarheit, vor allem dank der Arbeiten von Hammarsten, Söldner, Escherich, Courant und Arthus und Pages.

Hammarsten wies nach, dafs seine Wirkung darin besteht, dafs bei seiner Gegenwart Kasein so verändert wird, dafs es bei Anwesenheit von Kalksalzen gerinnt, wobei das Parakasein und das Molkeneiweifs entstehen.

Auch dieser Prozefs, glaube ich, ist ein anders verlaufender, wie die Bindung von Toxin und Antitoxin[1]). Allein auf dies ungemein komplizierte Thema kann ich hier nicht weiter eingehen.

So gut wir aber auch über die chemischen Prozesse unterrichtet sind, die das Labenzym hervorruft, so macht sich, wie Czerny und Keller aussprechen, der Mangel an Untersuchungen um so fühlbarer, welche die Bedeutung der Kaseifikation für die Verwertung des Kaseins und der Kalksalze im Organismus aufklären.

Michaelis hat die Ansicht ausgesprochen, dafs die koagulierende Einwirkung des Labes die vorzeitige Resorption des Kaseins verhindere und auch Neumeister legt in seinem Lehrbuch die physiologische Bedeutung der Labgerinnung dahin fest, dafs sie »offenbar den Organismus vor einem Eindringen unveränderten Kaseins unter allen Umständen schützen will«[2]), ohne dafs die auswählende Funktion der Darmepithelien in Anspruch genommen zu werden braucht.

---

1) Oppenheimer meint in seinem Ferment-Werk, die Fermentwirkungen auf dem Weg erklären zu können, den Ehrlich für die Toxine mit so grofsem Erfolg gegangen ist, sei »nur als tastender Versuch, als Befriedigung des Kausalitäts- und Analogiebedürfnisses des Verstandes .... bisher wenigstens, aufzufassen.«

2) Dafs diese Ansicht doch nicht allgemein in Fleisch und Blut übergegangen ist, ersehe ich aus einer Veröffentlichung von Schlofsmann aus der letzten Zeit. Dieser Autor glaubt — ohne dafür allerdings in seinen

Albrecht meint, indem er sich auf die Untersuchungen von Michaelis bezieht, für das Kasein sei, wenn M's. Annahme zu Recht bestehe, auch das Neugeborene durch das Labferment seines Magens bereits genügend »eingestellt«.

Indem ich mich nach meinen Versuchen vollkommen dieser Anschauung anschliefse, begründe ich damit, weshalb ich bei der Beurteilung des letzten Experiments den geringen, einmal nachgewiesenen Kaseingehalt des Urins auf die verunreinigenden Fäces zurückzuführen geneigt bin.

Einen Punkt mufs ich noch erörtern: Es könnte der Einwurf gemacht werden, der Titre unseres Laktoserums sei nicht genügend grofs gewesen. Damit hätte wohl der Nachweis gröfserer Kaseinmengen glücken können, nicht aber der kleinerer. Diesem Vorwurf möchte ich einerseits begegnen mit dem Hinweis auf die folgenden Versuche mit Hühnereiweifs, wozu ich ein Antiserum mit dem Titre 1:30000 mir herstellen konnte. Anderseits möchte ich hier die Untersuchungen von Obermeyer sowie Hamburger und Sperck anziehen, die beweisen, dafs kleine Eiweifsmengen wiederholt ins Blut gespritzt (so klein, dafs sie dem Präzipitin-Nachweis entgehen), schon starke Antisera erzeugen. Bei unserem prolongierten Fütterungsversuch mit Kasein müfste darnach auf jeden Fall ein Laktoserum erzeugt worden sein, wenn eben nicht das Labenzym jegliches Kasein niedergeschlagen hätte.

Hier will ich noch einige Versuche einschalten, die ich mit menschlichen Körperflüssigkeiten vorgenommen habe.

Auf dem Hamburger Naturforscher- und Ärzte-Kongrefs des Jahres 1901 sagte Schlofsmann in der Diskussion zum Vortrage Moros: »Biologische Beziehungen zwischen Milch und Serum«, die Bordetsche Fällung gelinge am besten und vollkommensten, wenn man zum Serum des kindlichen Blutes Milch

Krankengeschichten einen Beweis beibringen zu können (der doch experimentell leicht möglich wäre) — dafs beim Abstillen usw. (also am Ende der Säuglingsperiode noch) durch Eindringen von fremder Milch ins Blut Vergiftungserscheinungen entstehen können.

der eigenen Mutter hinzusetze. »Hier zeigt sich deutlich das enge Band, das zwischen den Bluteigenschaften von Mutter und Kind besteht. Bei meinen Demonstrationen über diesen Gegenstand benutzte ich stets, um eine recht klare Fällung zu bekommen, Hydrocelenflüssigkeit eines Brustkindes, die ich mir durch Punktion verschaffe, und der Milch [soll wohl heifsen: die Milch] der Mutter dieses Kindes. Ich kann dieses Verfahren allgemein empfehlen.«

Diese Äufserung kann wohl nicht anders aufgefafst werden, als dafs Schlofsmann annahm, im Blutserum (Hydrocelenflüssigkeit) des Säuglings sei — jedenfalls durch den Säugungsakt — ein Präzipitin gegen die Milch der eigenen Mutter gebildet, eine Anschauung, die allen im vorhergehenden geschilderten Versuchen widerspricht. Zur Prüfung dieser Behauptung nahm ich die folgenden Versuche vor:

I. 21. VI. 1904. Kind Fleiner (Poliklinik des v. Haunerschen Kinderspitals), 14 Tage alt, nie von der Mutter gesäugt wegen früherer Mastitis, künstlich ernährt, mit rechtsseitiger Hydrocele. Die Punktion der Hydrocele ergab viel klare, bernsteingelbe Flüssigkeit. Es gelang, der Mutter noch eine geringe Menge sehr fettreicher gelblicher Milch aus der Brust auszupressen. Die Milch wurde verdünnt (1 : 30,—1 : 120,—1 : 360) und wie bei den früheren Versuchen das Laktoserum, so wurde hier Hydrocelenflüssigkeit (1 ccm) zu den Milchverdünnungen (3 ccm) zugesetzt. 1 Stunde nach Anstellung des Versuchs war noch keine Veränderung zu sehen, später traten bei den Verdünnungen 1 : 30 und 1 : 120 eigenartige Erscheinungen auf. Sie bestanden darin, dafs sich in dem Röhrchen, es nach und nach ganz durchsetzend, eine Art Gerinnsel bildete, das mit der Platinöse herausgefischt werden konnte und annähernd die Konsistenz des Glaskörpers hatte. In dem gerinnselbefreiten Zentrifugat der Röhrchen fand sich mikroskopisch nicht die Spur von Kasein-Niederschlag.

II. 22. VI. 1904. In der Poliklinik des von Haunerschen Kinderspitals punktierte ich dem 12 Wochen alten Kind Rosenberger, das noch täglich 5—6mal an der Mutter trank, dazu etwas Beinahrung erhielt, die linksseitige Hydrocele testis et funiculi spermatici. Der Mutter wurde reichlich etwas wässerig aussehende Milch abgedrückt. Versuchsanordnung mit zentrifugierten Milchverdünnungen und Hydrocelenflüssigkeit wie bei I.

Sämtliche Verdünnungen (bis 1 : 360) ergaben die gleiche Gerinnselbildung wie sie in Versuch I wahrgenommen wurde. In den Kontrollversuchen mit physiol. Kochsalzlösung fehlte dieselbe.

III. 27. VI. 1904. Dem Kinde Fleiner (Vers. I) wurde nochmals Hydrocelenflüssigkeit entnommen und dieselbe wurde in der gleichen Versuchsanordnung wie früher, aber nur bei Milchverdünnungen 1 : 10 zusammengebracht

1. mit der Milch der eigenen Mutter, die das Kind nicht gesäugt hatte,
2. mit der Milch einer anderen säugenden Frau (Leppmeier),
3. mit Kuhmilch.

In den beiden ersten Milchen trat sehr schnell starke Gerinnung ein, in der Kuhmilch zeigte sich die Gerinnung erst am folgenden Tag. Die Gerinnsel glichen bei diesen drei Milchen genau den oben beschriebenen.

IV. 30. VI. 1904. Mit Hydrocelenflüssigkeit des Brustkindes Kerbel der gleiche Versuch mit Milch der eigenen und mit Milch einer fremden säugenden Mutter.

Resultat: genau dasselbe (Eintritt mäfsiger Gerinnung sofort, über Nacht völlige Gerinnung).

Es konnte nach diesen Versuchen kein Zweifel sein, dafs diese Gerinnungserscheinung nichts Spezifisches im Sinne der Laktoserumreaktion sei. Kaseinniederschläge wurden nie im Sediment gefunden, die Gerinnsel hatten völlig den Charakter der Fibringerinnsel, und bei der Betrachtung derselben (die ein dichtes Fadennetz darstellten) durch das Mikroskop konnte man beim ersten Blick mit Sicherheit ausschliefsen, dafs der Prozefs mit dem Kasein der Milch irgend etwas zu tun habe.

In der Tat fand ich nach Abschlufs dieser Versuche in einer Arbeit von Moro diese Meinung völlig bestätigt. Arbeiten von Hamburger und Moro und von Bernheim-Karrer haben sich eingehend mit dem Fibrinferment der Milch befafst.

Versuche mit Hühnereier-Eiweifs.

Die nachfolgenden Versuche mit der Verfütterung von Hühner-Eier-Eiweifs schliefsen sich den vorausgehenden ungezwungen an; ich möchte aber ausdrücklich betonen, dafs ich erst durch das Erscheinen der Ganghofner-Langerschen Arbeit zu ihnen angeregt worden bin.

Diese beiden Autoren haben an neugebornen Hunden, Katzen, Kaninchen und Zickeln und auch am menschlichen Säugling Verfütterungsversuche mit Rinderserum und Eiereiweifs vorgenommen und hierbei gefunden, dafs die genannten körperfremden

Eiweißarten zum Teil unverändert resorbiert wurden. Diese Eigentümlichkeit ließ sich bei ihren Versuchstieren bis an das Ende der ersten Lebenswoche nachweisen und wurde vom 8. Tage an konstant vermißt. Auch beim menschlichen Säugling konnten Ganghofner und Langer ein ähnliches Verhalten feststellen. Der Magendarmkanal älterer Tiere ließ artfremdes Eiweiß bei stomachaler Einverleibung unter normalen Verhältnissen nicht durch. Jedoch bei übermäßiger Eiweißzufuhr oder anatomischer bzw. funktioneller Schädigung des Magendarmepithels konnte auch bei älteren Tieren ein Übertritt von unverändertem Eiweiß in die Blutbahn konstatiert werden. In einem Fall (beim neugebornen Zickel) führte die Resorption des unveränderten Eiweißes zur Bildung von Antikörpern.

Außer dieser Veröffentlichung liegt bis jetzt nur eine weitere vor, die sich mit derartigen Versuchen bei Neugeborenen beschäftigt, nämlich eine Arbeit von Hamburger und Sperk, die zu völlig entgegengesetzten Resultaten kommt. Den beiden Wiener Autoren gelang es weder bei Erwachsenen einen Übergang des verfütterten Eiweißes ins Blut nachzuweisen, noch auch bei Neugebornen (2 dreitägige Kälber, 4 menschliche Säuglinge im Alter von 5 Tagen bis 13 Wochen). Bei einem einzigen ihrer Versuche (Kalb II) bezeichnen sie das Resultat als unsicher, insofern als das Blut des mit Pferdeserum gefütterten Tieres schon vor der Nahrungsaufnahme eine reichliche Fällung auf Anti-Pferdeserum gab. Quantitative Unterschiede der Serumproben vor und nach der Nahrungsaufnahme konnten aber nicht nachgewiesen werden.

Es gelang mir durch Injektion von Eierklar, ein sehr gut wirkendes Anti-Hühnereiweiß-Serum herzustellen. Ich verfuhr ganz nach den Angaben von Uhlenhuth. Das sauber gereinigte Ei wurde vorsichtig aufgeschlagen und das Weiße in ein steriles Becherglas eingebracht, in welchem es zusammen mit physiologischer Kochsalzlösung eine Weile mit einem sterilen Glasstabe geschlagen wurde. Jedesmal wurde das Weiße von 2 Hühnereiern einem Kaninchen in die Bauchhöhle eingespritzt, bei einem Gesamtvolum bis zu 100 ccm. Schon in der fünften Woche betrug der Titre

des Blutserums der beiden so vorbehandelten Kaninchen (μ und ν) 1 : 30 000.

Die folgenden Versuche wurden (mit Ausnahme von Nr. I, bei dem ein Antiserum mit dem Titre 1 : 1000 verwendet ist) mit einem so hochwertigen Serum vorgenommen, das am Anfang der 6. Woche den Tieren entzogen wurde.[1])

I. 9. XII. 1904. Meerschweinchen Dd III, 60 g schwer, etwas über 24 Stunden alt, bekommt 3 ccm Hühnereiweifs mittels Ballpipette per os. Getötet $3^1/_2$ Stunden nach der letzten Fütterung.

Die Prüfung auf den Übergang des Eiweifses wurde ganz analog den Kasein-Versuchen vorgenommen.

Resultat: Keine Spur von Eiweifsübergang.

II. 10. XII. 1904. Meerschweinchen Dd V, 50 g schwer, 2 Tage alt, bekommt 3,5 ccm Hühnereiweifs. Getötet $3^1/_2$ Stunden nach der letzten Fütterung.

Resultat: völlig negativ.

III. 19. XII. 1904. Meerschweinchen Ll I, 65 g schwer, $1^1/_2$ Tage alt, bekommt am 19. und 20. XII. zusammen 10 ccm Eiweifs.[2]) Entblutet $^1/_2$ Tag nach der letzten Fütterung.

Resultat: völlig negativ.

IV. V. 19. XII. 1904. Meerschweinchen Ll II und Ll III, 60 und 70 g schwer, vom selben Wurf wie das vorige, genau ebenso behandelt. Bei beiden ist das Resultat: völlig negativ.

VI. 19. XII. 1904. Meerschweinchen Kk I. 80 g schwer, 5 Tage alt, genau (und gleichzeitig) behandelt wie die vorigen drei Tiere.

Resultat: völlig negativ.

VII. 22. XII. 1904. Meerschweinchen Nn I, 75 g schwer, 24 Stunden alt, bekommt am 22. und 23. XII. insgesamt 10 ccm Hühnereiweifs per os. Getötet $5^1/_2$ Stunden nach der letzten Fütterung.

Resultat: völlig negativ.

---

1) Das eine vorbehandelte Kaninchen nahm von der 4. Woche an rasch an Gewicht ab. In der 7. Woche vermochte es nicht mehr zu schlucken, trotzdem es zu fressen versuchte. Es wurde getötet und dabei fand sich der Magen von wässeriger Flüssigkeit erfüllt, ohne Futter, die Schleimhaut desselben samtartig, teilweise gerötet, der Pylorus stark kontrahiert. Im Ösophagus kein Tumor. Starke Perisplenitis und schwächere Perihepatitis. Sonst aufser einigen parasitären Herden in der Leber nichts Pathologisches. Ich erwähne diesen Befund hier eingehender wegen seiner klinischen Übereinstimmung mit manchen Ösophagus-Carcinomen beim Menschen, und kann hinzufügen, dafs unter dieser Erscheinung des Nichtmehrfressenkönnens öfters Kaninchen sterben, die zur Herstellung von Immunseris verwendet werden.

2) Wenn der Einfachheit halber in diesem Kapitel öfter Eiweifs gesagt wird, so ist natürlich Hühnereier-Eiweifs darunter zu verstehen.

VIII. 22. XII. 1904. Meerschweinchen Nn II, 65 g schwer, 24 Stunden alt, genau so behandelt wie das vorige.

Resultat; völlig negativ.

IX. 22. XII. 1904. Meerschweinchen Nn III, 55 g schwer, vom gleichen Wurf wie die zwei vorigen, gleichzeitig und ebenso behandelt.

Das Resultat in diesem Falle war ein schwach positives[1]): Sowohl das unverdünnte Serum wie mit physiologischer Kochsalzlösung angelegte Verdünnungen ergaben mit dem Antiserum Niederschläge, die am zweiten Tag noch etwas umfangreicher waren wie am ersten Tag. Um eine — natürlich nur ganz approximative — Bestimmung der ausgefällten Präzipitatsmenge geben zu können, möchte ich bemerken, dafs ich mir bei der Titration des Anti-Hühnereiweifsserums eine Skala aufgezeichnet hatte.

Damals war 1 ccm der Hühnereiweifs-Verdünnungen (von 1 : 100 bis 1 : 30 000) mit je 5 Tropfen des Antiserums versetzt worden. Die Reaktionen wurden in annähernd gleich grofsen spitz zulaufenden Zentrifugiergläschen vorgenommen, und am Ende des Versuchs wurden die in den Spitzen befindlichen Präzipitatsmengen abgezeichnet, die entsprechend der Konzentration der benutzten Eiweifslösung kontinuierlich abfielen. So ergab sich jetzt ein ungefährer Mafsstab für die aus dem Serum der gefütterten Tiere niedergeschlagene Eiweifsmenge.

Die bei Benutzung von 0,35 ccm des unverdünnten Serums vom Jungen Nn III durch 5 Tropfen Antiserum erhaltene Präzipitatsmenge entsprach ungefähr derjenigen, welche sich bei obiger Versuchsanordnung bei einer Eiweifsverdünnung 1 : 4000 bis 1 : 6000 gebildet hatte — nehmen wir also rund 1 : 5000. Es würde dann aus 1 ccm des Serums vom Jungen Nn III ungefähr so viel niedergeschlagen worden sein wie aus einer Eiweifslösung 1 : 1700; mit andern Worten 1 ccm dieses Serum hätte etwa $^1/_{1700}$ ccm Hühnereiweifs enthalten. Das ganze Tier — 55 g schwer — hat rund 2,1 ccm Blutserum, demnach würden in dem gesamten Blut des mit 10 ccm Eiweifs gefütterten Tieres rund etwa $^1/_{800}$ ccm

1) Das Aussehen des flockigen Niederschlages war auch mikroskopisch ein charakteristisches.

davon nachweisbar gewesen sein, was also dem 8000. Teil des Verfütterten entspräche.

X. 22. XII. 1904. Meerschweinchen Nn IV, 57 g schwer, vom gleichen Wurf wie das vorige, in gleicher Weise behandelt.

Das Resultat der Blutuntersuchung war wiederum ein schwach positives. Am ersten Tag geringer, am zweiten etwas deutlicherer Ausfall eines charakteristischen Präzipitates.

Nach der Menge desselben und der eben erläuterten Art der Berechnung würde etwa $^1/_{10000}$ des verfütterten Eiweifses ins Blut übergegangen sein.

XI. 22. XII. 1904 Meerschweinchen Nn V, 62 g schwer, vom gleichen Wurf wie die vorigen, in gleicher Weise behandelt:

Auch hier war das Resultat ein schwach positives. Am zweiten Tag erschien ein leichter Präzipitat-Niederschlag, der höchstens dem Übergang des 10000. Teiles der verfütterten Eiweifsmenge ins gesamte Blut entsprach.[1])

XII. Nun habe ich wie bei den Verfütterungen der bereits abgehandelten genuinen Eiweifse auch beim Eiereiweifs einen prolongierten Versuch mit grofsen Mengen vorgenommen.

10. XII. 1904. Meerschweinchen Dd IV, 55 g schwer, 2 Tage alt, erhält vom 10. bis inkl. 17. XII. insgesamt 55 ccm Eiereiweifs, also eine Menge, die seinem anfänglichen Körpergewicht entspricht, per os mit Ballpipette verfüttert. Es nimmt dabei rapid an Gewicht zu[2]), hat am 15. XII. schon 75 g, am 18. XII. 85 g, am 20. XII. 100 g und am 22. XII. 112 g. An diesem Tage wird es durch Halsschnitt entblutet.

Die auf Vorhandensein von Eiweifs im Blute vorgenommene Präzipitinreaktion ergab negativen Befund, es war ja 5 Tage nach der letzten Verfütterung auf keinen Fall mehr Anwesenheit von Eiereiweifs im Blute zu erwarten, dagegen hätte etwa aufgenommenes Eiweifs Zeit genug gehabt, um ein Antiserum zu bilden; ich darf hier auf das bei dem Kasein-Versuch Gesagte hinweisen.

---

1) Im Urin dieser drei Tiere Nn III—V (es standen mir allerdings nur wenige Tropfen zur Verfügung) konnte ich Eiereiweifs mittels der Präzipitin-Reaktion nicht nachweisen.

2) Schon dieser klinische Befund legte es nahe, ein negatives Resultat des Versuches zu erwarten. Wir wissen, dafs die Aufnahme von unverändertem Eiweifs ins Blut meist zu Erkrankung, immer zu Abmagerung, oft zum Tode führt (siehe Ganghofner und Langer) und aus diesem Grunde schon konnte die stetige Gewichtszunahme während der Dauer des ganzen Experimentes auf ein völlig normales Verhalten des Magendarmkanales in jeglicher Beziehung schliefsen lassen.

Der Versuch wurde so vorgenommen, daſs zu Eiereiweiſslösungen von 1 : 10 an aufwärts bis 1 : 1000 das Serum des Jungen Dd IV zu gleichen Teilen zugesetzt wurde (je 3 Tropfen[1]). Das Ergebnis war ein völlig negatives — das Serum enthielt keinen Hühnereiweiſs-Antikörper.

Unsere Versuche haben also ergeben, daſs in der gröſseren Mehrzahl der Fälle beim neugeborenen Meerschweinchen verfüttertes Eiereiweiſs die Magendarmwand nicht unverändert passiert. Nur in dreien von zwölf Fällen lieſsen sich ganz geringe Mengen ins Blut übergetretenen Eierklars nachweisen. Wie gerade diese Ausnahmen zu erklären sind, weiſs ich nicht. Ich möchte aber darauf aufmerksam machen, daſs diese 3 Tierchen alle von einem Wurfe stammten. Man könnte also an eine gewisse hereditäre Schwäche ihres Intestinaltraktes denken, und die Tatsache, daſs es gerade die leichtesten Tiere des Wurfes waren, läſst wirklich diesen Gedanken (der, wie ich wohl weiſs, eine Umschreibung, noch keine Erklärung bedeutet) einigermaſsen plausibel erscheinen. Die Mengen, welche die Tierchen verfüttert bekamen, waren auſserordentliche, innerhalb 26½ Stunden 10 ccm, also ungefähr der sechste Teil ihres Körpergewichtes, so daſs man mit gröſserer Wahrscheinlichkeit annehmen kann, daſs hier eben eingetreten ist, was Uhlenhuth, Ascoli und die anderen auch bei ihren erwachsenen Tieren erlebt haben, daſs nämlich die plötzliche Überschwemmung des Magendarmkanales mit den fremden Eiweiſsstoffen es für den Augenblick nicht zu entsprechend groſser Verdauungssaft-Absonderung kommen lieſs, und so noch Spuren unveränderten Eiweiſses ins Blut abgeführt werden konnten.

Es muſs wirklich wundernehmen, daſs nicht auch bei den übrigen mit so groſsen Eiereiweiſsmengen gefütterten Tieren ein Übertritt im Blut erfolgt ist, speziell daſs sich bei dem zuletzt berichteten Versuch kein Antiserum gebildet hat, zumal wenn wir uns an die schon oben erwähnten Versuche von Hamburger und Sperk erinnern, die nach Injektion von geringen,

1) Auch hier wurden, wie stets, ganz entsprechende Kontrollversuche mit Immunserum gleichzeitig vorgenommen.

biologisch im Blut gar nicht nachweisbaren, Eiklarmengen ein ausgezeichnetes Antiserum gewannen.

Über die Divergenz der Ganghofner-Langerschen Resultate einer-, der Hamburger-Sperkschen und der unsrigen anderseits wird an späterer Stelle zu sprechen sein, hier gehe ich auf dieselben nur ein, soweit sich Differenzen in den Versuchen am menschlichen Säugling ergeben haben.

Den vier negativen Versuchen von Hamburger-Sperk stehen zwei positive von Ganghofner-Langer gegenüber. Von diesen zwei Versuchen ist der eine, wobei reichlicher Übergang von Eiweifs ins Blut vermerkt wurde, an einem offenbar nicht lebensfähigen Kinde vorgenommen (1 Tag altes Kind, Zwillingsfrucht, Gewicht 2100 g, Enkephalokele, erhielt am 31. V. und 1. VI. bis abends 8 Uhr Hühnereifsweilösungen, starb am gleichen Abend $10^1/_2$ Uhr. Blut 10 Stunden nach dem Tode entnommen). Die eben zitierten Data gestatten mir wohl ohne detailliertes Eingehen auf diesen Fall, auszusprechen, dafs er für die Frage des Eiweifs-Überganges bei normalen Kindern nicht verwertbar ist.

Der zweite Fall war ein 3 Wochen altes Kind, das wegen Lymphangioma colli operiert wurde. Auch hier fand sich Übergang des per os gegebenen Eiweifses ins Blut. Zu dieser Beobachtung möchte ich bemerken, dafs über den Zustand des Magendarmkanales nichts angegeben ist, und dafs der positive Ausfall bei einem gesunden 3 Wochen alten Kinde ja für den menschlichen Säugling eine Durchlässigkeit des Intestinaltraktes beweisen würde, die weit über das von Behring Behauptete hinausginge und eine zeitlich bedeutend länger dauernde wäre als bei allen geprüften Tierarten. Aus diesem Grunde, glaube ich, kann der eine positive Fall dem anderen negativen gegenüber nicht allzu schwer ins Gewicht fallen.

Versuche mit Antitoxinen.

Wie bereits erwähnt, waren es Experimente seines Mitarbeiters Römer gewesen, welche Behring zur Angabe führten, dafs genuine Eiweifskörper die Intestinalschleimhaut neugeborener Tiere

ebenso unverändert durchdringen, als ob sie direkt in die Blutbahn hineingebracht würden.

Römer ging aus von einem durch Ransom mitgeteilten Fall, wo ein lange mit Tetanus-Antitoxin vorbehandeltes Pferd ein Fohlen warf, welches bei der Geburt $2^1/_2$ A. E. pro 1 ccm Blutserum aufwies. Die Milch des Mutterpferdes enthielt gleichfalls Antitoxin. Im weiteren Verlaufe der Beobachtung sank dann der Antitoxingehalt im Blutserum und in der Milch der Mutter ebenso, wie im Blutserum des Fohlens. Römer meinte nun mit Behring, dafs nur »unter Umständen« durch Vermittelung der Plazentargefäfse Antitoxin auf den Fötus übergehen könne[1]) und glaubte diese Ausnahme so erklären zu können, dafs im Ransomschen Falle unter dem Einflufs der Tetanusgift-Wirkung Hämorrhagien in der Plazenta entstanden seien, die vorübergehend eine Kommunikation von mütterlichem und fötalem Blut hergestellt hatten. Aus diesem Grunde vermied Römer bei seinem Pferd mit Eintritt der Gravidität jede Giftbehandlung.

Er immunisierte eine Stute während der Schwangerschaft gegen Diphtherie und fand das Fohlenblut am Tage der Geburt ohne Antitoxin; nachdem das Junge von der Stute 4 Tage gesäugt worden war, enthielt sein Blutserum pro 1 ccm bereits $^1/_{10}$ A. E. Der Antitoxingehalt stieg rapid weiter an, bis am 12. Tage nach der Geburt ein Höhepunkt mit 5 A E. pro ccm Blutserum erreicht war.

Ein ähnliches Resultat wurde mit einem trächtigen Kaninchen erzielt, welches mit Tetanus-Antitoxin behandelt worden war. Es warf fünf Junge. Zwei von ihnen wurden sofort entblutet — ihr Serum war frei von Antitoxin. Das eines dritten Jungen enthielt schon am 4. Tage $^1/_{8000}$ A. E.

1) Ich gehe auf diese Versuche, die nicht strikt zum Thema »Durchgängigkeit des Magendarmkanales« gehören, zum Teil darum ein, weil auch ich einige einschlägige Experimente vorgenommen habe, in der Hauptsache aber deswegen, weil aus den inzwischen fortgesetzten Versuchen Römers, den Arbeiten von Polano usw. sich eine Regel über die Durchgängigkeit der Placentarwand ableiten liefs, welche grundsätzliche Differenzen bei den verschiedenen Tierspezies feststellte. Dieser Regel wird eine zweite an die Seite zu setzen sein, welche bezüglich der Durchlässigkeit des Magendarmkanales bei den verschiedenen Arten sich aus meinen Versuchen ergeben hat.

Aus der weiteren Schilderung des Fohlenversuches geht hervor, dafs vom Anfang der dritten Woche an eine Verminderung des Antitoxingehaltes im Fohlenblute eintrat. Diese Abnahme könnte nach Römer aus dem — ebenfalls nachgewiesenen — Rückgang des Antitoxingehaltes der Muttermilch allein erklärt werden, zumal wenn die Gewichtszunahme des Tieres in Betracht gezogen wird. Jedoch das auffallende Sinken des Antitoxingehaltes liefs doch daran denken, ob nicht im Darmkanal des Fohlens sich Veränderungen eingestellt hätten, die eine weitere Aufnahme des Antitoxins in das Blut verhinderten.

An dieser Stelle erwähnt Römer die gescheiterten Versuche, die menschliche Diphtherie durch intestinale Verabreichung von Heilserum zu bekämpfen als Beweis, dafs bei älteren Individuen eine Resorption von Antitoxin im Intestinaltrakt nicht stattfindet. Er stellte nun selber vier einschlägige Experimente an.

Ein Pferd wurde mit Diphtherie-Antitoxin gefüttert, indem es in fünf hintereinanderfolgenden Tagen zusammen 42500 A. E. erhielt, — sein Blut blieb antitoxinfrei. Das gleiche Resultat wurde erzielt an einem Schaf, welches an 9 Tagen je 1300 A. E. erhielt. Auch bei dem oben erwähnten Fohlen trat, trotzdem es zu Anfang seiner vierten Lebenswoche an vier Tagen je 2,5—5 g Diphtherie-Heilserum Nr. IV. erhielt, in dieser Zeit eine weitere Abnahme des Antitoxingehaltes des Blutserums ein. Schliefslich zeigte noch ein Kaninchen, welches mit 20 ccm antitoxischer Pferdemilch (ca. vierfach normal) gefüttert wurde, nicht die geringste Antitoxin-Resorption. Drei Versuche, die vorgenommen wurden zur Entscheidung der Frage, ob mit einer intestinalen Antitoxin-Denaturierung in nennenswertem Grade zu rechnen sei, reichten zur Entscheidung dieser Frage nach Römers eigener Ansicht nicht aus. Polano hat 1904 in seiner Würzburger Habilitationsschrift die Römerschen Versuche des intrauterinen Übergangs der Antitoxine wieder aufgenommen und zwar am Menschen. Ein erster Versuch mit Diphtherie-Antitoxin mifslang — es war aus unbekannten Gründen nicht einmal im mütterlichen Blute Antitoxin nachweisbar.

Polano ging dann zum Tetanus-Antitoxin über und erhielt da bei seinen zwei ersten Versuchen kaum brauchbare Resultate, in einem dritten Versuch, wo er einer Primigravida 2 Wochen und dann einen Tag vor der Geburt je 100 A. E. v. Behringschen Heilserums eingespritzt hatte, konnte er aber einwandfrei den Übergang von Antitoxin von der Mutter auf das Kind nachweisen.

So war der Stand der Antitoxinfrage, als ich meine Versuche begann.

Es war mir darum zu tun, möglichst geringe Mengen etwa übergehenden Antitoxins im Blut der Jungen nachweisen zu können. Beim Tetanus-Antitoxin war dies mit den bisherigen Methoden gut durchzuführen, für das Diphtherie-Antitoxin jedoch reichten dieselben nicht aus; denn die geringste mit ihrer Hilfe feststellbare Antitoxinmenge waren ungefähr 0,1 Immunisierungs-Einheiten. Ich begrüfste deshalb mit grofser Freude die Marxsche Veröffentlichung, die mir die notwendigen Hilfsmittel für so feine Antitoxinbestimmungen in die Hand gab.

Die neue Methode beruht darauf, dafs zur Titration der gesuchten Antitoxinmenge nicht mehr eine vielfach tödliche Toxindosis neutralisiert zu werden braucht, sondern dafs eine einzige Komponente der Diphtheriegiftwirkung, nämlich die Verursachung eines lokalen Ödems, als Indikator benutzt werden kann.

Da irgend eine Bestätigung der auf den 11. internationalen Kongrefs für Hygiene und Demographie zu Brüssel und dann im Centralblatt für Bakteriologie nochmals kurz beschriebenen Marxschen Befunde bis dahin nicht bekannt geworden war, unternahm ich es zunächst, die Methode nachzuprüfen.

Durch die Liebenswürdigkeit des Herrn Prof. Paltauf stand mir ein flüssiges, im Kaiserl. Königl. Seruminstitut zu Wien genau austitriertes Gift zur Verfügung. Seine Dosis letalis für Meerschweinchen von 250 g war 0,02, der L + Wert 0,45.

Die Nachprüfung ergab ein mit dem Berichteten übereinstimmendes Resultat.

Eine Anzahl von Versuchen ergab nun, daſs $^1/_{10}$ der absolut tödlichen Dosis beim Meerschweinchen von 250 g unter die Haut eingespritzt, nach zweimal 24 Stunden noch ein sehr starkes Ödem[1]) mit vielen Hämorrhagien bewirkte, während beispielsweise $^1/_{15}$ tödlicher Dosis nur »ziemlich« starkes Ödem verursachte. Im allgemeinen ergab die Obduktion dieser Ödemtiere keine irgendwie erhebliche Giftwirkung auf innere Organe, da ich aber doch bei einigen Sektionen solche in geringerem Grade konstatieren konnte, sah ich bei sämtlichen Serumbestimmungen davon ab, nach Marx'ens Vorschlag ein Tier an zwei entgegengesetzten Körperstellen mit zwei verschiedenen zu prüfenden Flüssigkeiten zu injizieren und habe stets nur eine einzige subkutane Einspritzung unter die Bauchhaut vorgenommen. Ich muſs auch offen gestehen, daſs ich es mir gar nicht vorstellen kann, daſs die injizierte nicht tödliche Giftdosis, abgesehen von ihrer heftigen lokalen Wirkung, den übrigen Körper unangetastet lassen könnte. Um deshalb nicht vorauszusehenden und unberechenbaren Fehlern zum Opfer zu fallen, wird es sich auch künftig für jeden, der die Marxsche Methodik anwendet, empfehlen, an einem und demselben Tier nur eine Flüssigkeit zu prüfen.

Ich lieſs nun auf die Giftmenge, welche das »sehr starke Ödem« verursachte, Verdünnungen eines 200-fachen, ebenfalls von Herrn Prof. Paltauf gütigst zur Verfügung gestellten Diphtherie-Antitoxins in Abstufungen 24 Stunden lang[2]) einwirken und stellte durch Meerschweinchen-Versuche fest, daſs bei $^1/_{800}$ J. E. noch ein sehr starkes Ödem unverändert sich zeigte, während bei

$^1/_{600}$ J. E. ein ziemlich starkes Ödem,
$^1/_{500}$ J. E. mäſsiges Ödem,
$^1/_{400}$ J. E. sehr geringes Ödem,
$^1/_{300}$ J. E. eben noch nachweisbare Spur von Ödem

1) Ich zog es vor, bei meinen Versuchen diese noch sehr starke Ödemansammlung zum Ausgangspunkt der Titration zu nehmen, während Salge eine Giftdosis benutzte, welche »eben noch ein deutliches Ödem« erregte.

2) Wie Marx es vorschlug, 2 Stunden lang im Brutschrank, dann 22 Stunden im Eisschrank.

sich fand, so dafs also $^1/_{200}$ J. E. die Menge war, welche die ödemmachende Wirkung von $^1/_{10}$ tödlicher Dosis aufhob, während $^1/_{800}$ J. E. keinen giftwirkungshemmenden Einflufs mehr ausübte. Durch ein solches Austitrieren läfst sich also tatsächlich, auch wenn der »Glattwert« noch nicht erreicht ist, empirisch ungefähr bestimmen, wie viel Immunisierungseinheiten eine zu untersuchende Flüssigkeit enthält. Die Methodik ist — wie oft wiederholte Versuche mir zeigten — eine ungemein genaue und verlässige, und rein theoretische Einwände, wie sie von Siegert gegen dieselbe erhoben worden sind, entbehren jeglicher Begründung.

Zur Injektion verwandte ich stets 0,6 ccm Gesamtflüssigkeit; dies Volum wurde nur ausnahmsweise dann überschritten, wenn ein Serum in der Menge von 0,4 ccm noch nicht zur Bestimmung genügende antitoxische Wirkung gezeigt hatte. Mehr als 0,8 ccm Gesamtvolum habe ich aber nie eingespritzt.

Zunächst prüfte ich das Blutserum neugeborener und wenige Tage alter unbehandelter Meerschweinchen verschiedener Würfe (3 Geschwister s, 2 Geschwister W) auf etwaigen angeborenen Diphtherie-Antitoxingehalt. Es fand sich regelmäfsig das Blut ganz frei von Antitoxin. (Auf die Wiedergabe der betreffenden Protokolle kann ich deshalb verzichten).

Nun versuchte ich den von Römer geleugneten plazentaren Übergang des Antitoxins von der Mutter auf das Junge festzustellen.

21. IV. 1904. Meerschweinchen L, nie behandelt, ca. 600 g Gewicht, hochschwanger. Die Geburt ist in den nächsten Tagen zu erwarten.

Vormittags 11 Uhr wird ihm vom Höchster Diphtherie-Heilserum VI D Op. 880 C. Nr. 706 .... 6 ccm subkutan unter die Bauchhaut injiziert (500fach = 3000 J. E.).

23. IV. Bis heute (Samstag) Abend ist die Geburt noch nicht eingetreten. Da bereits Schwellung der Vulva vorhanden ist, also wahrscheinlich die Geburt sehr bald erfolgen würde, wird der Kaiserschnitt vorgenommen, um zu vermeiden, dafs die nachts oder Sonntags geborenen Jungen an der Alten (die ja sicher antitoxinhaltige Milch hat) saugen können.

Kaiserschnitt abends 6 Uhr, also 2 Tage und 7 Stunden nach Injektion des Heilserums. Sofortige Entblutung der drei Jungen (L I — III) durch Halsschnitt.

Gleichzeitige Entblutung der Alten.

Für die Bestimmung der im Blute der Alten befindlichen Antitoxinmenge benutzte ich die alte Ehrlich-Kossel-Wassermannsche Gift-Serum-Mischungsmethode (10-fache Menge der tödlichen minimalen Giftdosis + zu untersuchendes Serum in abgestuften Mengen; nach der Mischung erst 2 Stunden Brutschrank, dann $2\frac{1}{2}$ Stunden Eisschrank):

	0,2 ccm Diphtheriegift Paltauf = 10fach tödl. Dosis vermischt mit	Versuchstier	Verlauf des Versuchs
23.VI. 04.	0,1 ccm Serum Alte L	Meerschw. 10, Gew. 290 g.	24. ganz munter, ohne Ödem.
			25. kein Ödem. Gew. 300 g. Nachm. 310 g.
			27. Gew. 320 g; 30. Gew. 330 g } Tier blieb völlig gesund.
	0,03 ccm Serum Alte L	Meerschw. 11, Gew. 290 g.	24. ganz munter, ohne Ödem.
			25. kein Ödem. Gew. 300 g. Nachm. Gew. 310 g.
			27. Gew. 320 g; 30. Gew. 340 g } Tier blieb völlig gesund.
	0,02 ccm Serum Alte L	Meerschw. 12, Gew. 260 g.	24. reichl. Ödem, geringe Motilität.
			25. Morgens tot aufgefunden. Gew. 240 g. Obdukt. Typischer Diphtheriegiftbefund.
	0,01 ccm Serum Alte L	Meerschw. 13, Gew. 260 g.	24. Ausgedehntes Ödem. Tier schwer krank.
			25. Morgens tot aufgefunden. Gew. 240 g. Obdukt. Typ. Diphtheriegiftbefund.
	0,005 ccm Serum Alte L	Meerschw. 14, Gew. 255 g.	Verlauf genau wie bei Meerschw. 13.

Zur genaueren Bestimmung setzte ich diesen Versuch weiter fort und fand:

	0,2 ccm Diphtheriegift Paltauf = 10fach tödl. Dosis vermischt mit	Versuchstier	Verlauf des Versuchs
16.VII. 04.	0,03 ccm Serum Alte L	Meerschw. 27, Gew. 250 g.	17. Gew. 245 g. 18. Gew. 250 g. Fraglich, ob Spur Ödem. Tier sehr mobil. 19. Gew. 255 g. Kein Ödem. Tier sehr mobil. Von hier ab ständige Zunahme.
	0,0275 ccm Serum Alte L	Meerschw. 28, Gew. 240 g.	17. Gew. 230 g. 18. Gew. 235 g. Ganz leichtes Ödem. 19. Gew. 240 g. Sehr mobil, kein Ödem mehr. Von hier ab ständige Zunahme.
	0,025 ccm Serum Alte L	Meerschw. 29, Gew. 245 g.	17. Gew. 240 g. 18. Gew. 235 g. Mäfsiges Ödem. Mobil. 19. Gew. 245 g. Von da ab schnelle Abnahme des Ödems und ständige Zunahme an Gewicht.
	0,0225 ccm Serum Alte L	Meerschw. 30, Gew. 250 g.	17. Gew. 235 g. 18. Gew. 225 g. Sehr starkes Ödem. Mobilität beeinträchtigt. 19. Tier tot aufgefunden. Gew. 200 g. Obdukt.: Typ. Di-Giftbefund.

Darnach war etwa 0,03 ccm Serum der Alten die Dosis der glatten Resorption oder es schützte 0,03 des Serums vor 0,2 ccm Diphtheriegift Paltauf; da das zur Prüfung benutzte Gift aber $^1/_2$ normal war (Dosis letalis für Meerschweinchen von 250 g ... 0,02 oder nach v. Behrings Ausdrucksweise:

1 ccm = + 12 500 M), hätte

0,03 des Serums der Alten vor 0,1 ccm Normalgift geschützt,

somit 0,3 ccm des Serums vor 1,0 ccm Normalgift. Nun bezeichnet man als Antitoxin- oder Immunisierungseinheit[1]) diejenige Menge von Antitoxin, welche gerade ausreicht, um eine Toxin-Einheit (= 1 ccm Normalgift) zu neutralisieren; somit erwies sich das Serum der Alten über 3-fach normal, d. h. es enthielt in 1 ccm mehr als 3 J. E. Antitoxin. Berechnen wir dies auf die Gesamtserummenge (= $^1/_{26}$ des Körpergewichts, hier also rund = 23 ccm), so stellt sich heraus, dafs im Serum der Alten noch ungefähr 75 J. E. des eingespritzten Antitoxins nachweisbar waren.

Die Prüfung des vermischten Serums der 3 Jungen L I—III nach der Marxschen Methode ergab[2])

$^1/_{10}$ tödliche Giftdosis vermischt mit	Versuchstier	Befund bei der Tötung nach 2 × 24 Stunden
1. 0,2 ccm Serum Junge L I—III	Meerschw. 15; Gew. 290 g.	Gew. 300 g, geringes Ödem, etwas vermehrte Peritonealflüfsigkeit.
2. 0,3 ccm Serum Junge L I—III	Meerschw. 26; Gew. 230 g.	Gew. 180 g, sehr starkes Ödem.
3. 0,4 ccm Serum Junge L I—III	Meerschw. 16; Gew. 300 g.	Gew. 320 g, Spur Ödem.
4. 0,6 ccm Serum Junge L I—III	Meerschw. 24; Gew. 250 g.	Gew. 230 g, völlig glatt.

(Wir sehen hier wieder die Genauigkeit der mefsbaren Abstufungen; die etwas stärkere Affektion des zweiten Tieres wird durch sein im Verhältnis zu den anderen geringes Gewicht erklärt.)

Somit zeigte sich bei 0,6 ccm Serum der Jungen glatte Resorption. Dies entspricht nach den mit dem Paltaufschen Antitoxin gefundenen Resultaten etwa $^1/_{200}$ J. E.

1) Ich folge hier den Angaben des in Buchform vorliegenden Berichtes der Farbwerke Meister Lucius und Brüning (1903). In anderen Büchern (z. B. bei Dieudonné) wird man andere Angaben finden.

2) Ich brauche wohl kaum hervorzuheben, dafs die einzelnen Prüfungen stets durch Injektionen der $^1/_{10}$ tödlichen Dosis ohne Zusatz bei einem Meerschweinchen kontrolliert wurden.

Wenn in 0,6 ccm also $^1/_{200}$ J. E. nachweisbar waren, so enthielt 1 ccm dieses Serums etwa $^1/_{120}$ J. E. oder das Gesamtblut eines solchen Tieres etwa $^1/_{50}$ J. E. Diphtherie-Antitoxin.

Dieser Versuch bildete für das Meerschweinchen eine Bestätigung dessen, was Polano beim Menschen bezüglich des Tetanus-Antitoxins gefunden hatte, nämlich plazentaren Übergang des Antitoxins von der Mutter auf das Junge auch bei antitoxischer Immunisierung.

Nach dieser Feststellung war ich begierig zu sehen, ob etwa die Jungen eines Tieres, das vor einiger Zeit eine starke Diphtheriegiftdosis erhalten hatte, aber überlebend geblieben war, in ihrem Blute Antitoxin hätten.

2 Junge des auf solche Weise behandelten Meerschweinchens $\mathfrak{H}$ wurden am Tage der Geburt entblutet.

Es zeigte sich nicht der geringste Antitoxingehalt im Blute der Jungen. Dies stimmt überein mit der Erfahrung, dafs Meerschweinchen sich aktiv gegen Diphtherie kaum immunisieren lassen.

Nun ging ich daran, den Übergang des Antitoxins im Blute vom Darmkanal aus zu prüfen.

I. Meerschweinchen v I und v II, vom Tag der Geburt ab mit Diphtherie-Antitoxin mittels Ballpipette gefüttert. Gewicht (erst am 3. Lebenstag notiert: 90 und 100 g).

Vom 18. VI. bis 21. VI. 1904 bekamen sie zusammen 18,75 ccm eines 400fachen Höchster Serums = 7500 J. E., also rund 40 J. E. pro Gramm Körpergewicht.

Am 22. VI. vormittags werden sie beide in gemeinsames Gefäfs entblutet.

$^1/_{10}$ tödl. Giftdosis vermischt mit	Versuchstier	Befund bei der Tötung nach 2 × 24 Stunden
0,1 ccm Serum Junges v I u. II	Meerschw. 23; Gew. 250 g.	Gew. 200 g; mäfsig starkes Ödem, mäfsig Hämorrhagien.
0,2 ccm Serum Junges v I u. II	Meerschw. 37; Gew. 260 g.	Gew. 260 g; wenig Ödem mit geringen Hämorrhagien.
0,3 ccm Serum Junges v I u. II	Meerschw. 38; Gew. 250 g.	Gew. 250 g; sehr geringes Ödem.
0,4 ccm Serum Junges v I u. II	Meerschw. 18; Gew. 240 g.	Gew. 240 g; glatt.

Resultat: 0,4 ccm ergaben glatte Resorption, d. h. sie hatten die Wirkung von $^1/_{200}$ J. E. oder: 1 ccm des Serums der beiden Tiere v I und II enthielt ungefähr $^1/_{80}$ J. E. Diphtherie-Antitoxin, mit anderen Worten: ins Gesamtblut der beiden Tierchen war durch die Fütterung rund $^1/_{10}$ J. E. Antitoxin übergegangen.

II. 22. VII. 1904. Junges Meerschweinchen H VII, 40 g schwer, erhält am Tag der Geburt und am folgenden zusammen 1,8 ccm Höchster Diphtherie-Heilserum (400fach = 720 J. E.) mittels Ballpipette verfüttert. Es kommen also auf 1 g Körpergewicht 18 J. E.

Leichte Aspiration bei der Verfütterung. Entblutung 6 Stunden nach der letzten Fütterung

Die erhaltenen 0,4 ccm Serum werden zu einer einzigen Prüfung verwendet:

Versuchstier	Befund bei der Tötung nach 2×24 Stunden
Meerschw. 47; Gew. 250 g	Gew. 280 g. Völlig glatte Resorption.

Resultat: Deutlicher Übergang von Antitoxin ins Blut; da nur der eine Versuch gemacht werden konnte, läfst sich der Antitoxingehalt des Serums nicht genau feststellen, es enthielt aber mindestens 1 ccm Serum des Jungen H VII .... $^1/_{80}$ J. E. Diphtherie-Antitoxin; der Mindestgehalt seines Gesamtblutes war demnach ungefähr $^1/_{50}$ J. E.

III. 25. VII. 1904. Junges Meerschweinchen 3 II, 80 g schwer, erhält am Tage der Geburt per os 2,88 ccm Höchster Diphtherie-Heilserum (500 fach = 1440 J. E.), also auf das Gramm Körpergewicht gerechnet 18 J. E.

Am folgenden Morgen durch Halsschnitt entblutet.

Die Prüfung ergab:

$^1/_{10}$ tötl. Giftdosis vermischt mit	Versuchstier	Befund bei der Tötung nach 2 × 24 Stunden
0,1 ccm Serum 3 II	Meerschw. 48; Gew. 250 g	Gew. 245 g; völlig glatte Resorption
0,2 ccm Serum 3 II	Meerschw. 49; Gew. 240 g	Gew. 245 g; völlig glatte Resorption
0,4 ccm Serum 3 II	Meerschw. 50; Gew. 230 g	Gew. 235 g; völlig glatte Resorption

Resultat: Schon 0,1 ccm Serums verursachte völlig glatte Resorption der $^1/_{10}$ tödlichen Giftdosis, enthielt also zum mindesten $^1/_{200}$ J. E. oder 1 ccm des Serums vom Jungen 3 II enthielt zum wenigsten $^1/_{20}$ J. E. Diphtherie-Antitoxin, das Gesamtserum des Tieres also zum wenigsten $^1/_7$ J. E.

IV. 25 VII 1904. Junges Meerschweinchen 4 I, 60 g schwer, erhält am Tage der Geburt per os

2,1 ccm Höchster Diphtherie-Heilserum 400 fach = 840 J. E.
0,48 „ „ „ „ 500 fach = 240 J. E.

zusammen 1080 J. E.,

entsprechend 18 J. E. pro Gramm des Körpergewichts.

Entblutung am folgenden Morgen. Die Prüfung nach Marx ergab:

$^1/_{10}$ tödl. Giftdosis vermischt mit	Versuchstier	Befund bei der Tötung nach 2 × 24 Stunden
0,4 ccm Serum 4 I	Meerschw. 51; Gew. 250 g	Gew. 265 g; völlig glatte Resorption

Resultat: Bereits 0,4 ccm des Serums verursachte völlig glatte Resorption, enthielt also zum mindesten $^1/_{200}$ J. E.
Mindestgehalt von 1 ccm Serum des Jungen 4 I . . . $^1/_{80}$ J. E.
Mindestgehalt des Gesamtserums des Jungen 4 I . . . $^1/_{35}$ J. E.

V. 25. VII. 1904. Junges Meerschweinchen 4 II, 60 g schwer, erhält am Tage der Geburt per os 2,16 ccm Höchster Diphtherie-Heilserum (500 fach = 1080 J. E.), also wiederum 18 J. E. aufs Gramm Körpergewicht gerechnet.

Entblutung am nächsten Morgen.

Die Prüfung ergab:

$^1/_{10}$ tödl. Dosis vermischt mit	Versuchstier	Befund bei der Tötung nach 2 × 24 Stunden
0,15 ccm Serum 4 II	Meerschw. 52; Gew. 240 g	Gew. 245 g; völlig glatte Resorption
0,3 ccm Serum 4 II	Meerschw. 53; Gew. 230 g	Gew. 225 g; völlig glatte Resorption

Resultat: Mindestgehalt von 1 ccm Serum des Jungen 4 II $^1/_{80}$ J. E., Mindestgehalt des Gesamtserums des Jungen 4 II $^1/_{13}$ J. E. Diphtherie-Antitoxin.

VI. 26. VII. 1904. Junges Meerschweinchen f III, 85 g schwer, erhält am Tag der Geburt per os 3,06 ccm Höchster Diphtherie-Heilserum (500 fach = 1530 J. E), wiederum 18 J. E. auf das Gramm Körpergewicht gerechnet.

Entblutung am folgenden Vormittag.

Die Prüfung ergab:

$^1/_{10}$ tödl. Giftdosis vermischt mit	Versuchstier	Befund bei der Tötung nach 2 × 24 Stunden
0,1 ccm Serum f III	Meerschw. 56; Gew. 240 g	Gew. 220 g. Aufserordentlich starkes Ödem mit starken Hämorrhagien.
0,2 ccm Serum f III	Meerschw. 54; Gew. 230 g	Gew. 225 g. Mäfsig starkes Ödem; starke Hämorrhagien.
0,4 ccm Serum f III	Meerschw. 55; Gew. 270 g	Gew. 255 g. Mäfsig starkes Ödem; starke Hämorrhagien.

Ich bin bei diesem Versuch also nicht bis zur Erzielung des »Glattwertes« gekommen. Doch während 0,1 ccm Serum noch keinerlei Einwirkung auf die Giftdosis zeigt (Befund genau wie bei dem Kontrolltier), läfst sich eine solche bereits bei 0,2 und 0,4 ccm Serum-Zusatz erkennen. Es würde das »mäfsig starke Ödem« etwa entsprechen $^1/_{500}$ J. E. unserer empirischen Tabelle. Ich unterlasse hier eine Ausrechnung auf Grund dieser Zahl. Der Übertritt einer kleinen Menge von Diphtherie-Antitoxin ins Blut ist aber beim Jungen f III sichergestellt.

VII. 26. VII. 1904. Junges Meerschweinchen μ III, 80 g schwer, erhält am Tag der Geburt per os 2,88 ccm Höchster Diphtherie-Heilserum (500 fach = 1440 J. E.), auch wieder aufs Gramm Körpergewicht 18 J. E. gerechnet.

Entblutung am folgenden Morgen. Bei der Prüfung ergaben 0,38 ccm des Serums mit $^1/_{10}$ tödlicher Giftdosis zusammengebracht, völlig glatte Resorption nach zweimal 24 Stunden.

Das Resultat ist also auch hier wieder deutlich positiv.

Nachdem sich so als gesetzmäfsige Erscheinung der Übergang eines Teiles des als Heilserum verfütterten Diphtherie-Antitoxins durch den Magendarmkanal der neugeborenen Meerschweinchen ins Blut gezeigt hatte, blieb noch die Frage übrig, ob alte Tiere sich ebenso verhielten. Ich nahm deshalb folgenden Versuch vor:

12. VII. 1904. Muttertier d, Gewicht 570 g, bekommt aus der R. Karotis ca. 3 ccm Blut entzogen.

Darnach Fütterung mit Ballpipette. Vom 12. bis 15. VII. erhält das Tier im ganzen 22 500 J. E. Diphtherie-Antitoxin in Form von Höchster Heilserum (400 und 500 fach) verfüttert.

Es war in diesem Falle also auf jedes Gramm Körpergewicht etwa 40 J. E. gerechnet. Am Nachmittag des 15. VII. wurde dem Tier 8 ccm Blut aus der linken Carotis entnommen.

Die Prüfung des Blutserums dieses alten Tieres vor der Fütterung ergab:

1/10 tödl. Giftdosis vermischt mit	Versuchstier	Befund bei der Tötung nach 2 × 24 Stunden
0,1 ccm Serum d	Meerschw. 36; Gew. 245 g	Gew. 220 g. Sehr starke Ödembildung mit reichl. Hämorrhagien.
0,2 ccm Serum d	Meerschw. 32; Gew. 230 g	Gew. 210 g. Ebenso.
0,4 ccm Serum d	Meerschw. 33; Gew. 230 g	Gew. 210 g. Ebenso.
0,6 ccm Serum d	Meerschw. 35; Gew. 230 g	Gew. 210 g. Ebenso.

Resultat: Das Serum des Tieres d enthielt vor der Fütterung kein Diphtherie-Antitoxin.

Die Prüfung desselben Serums nach der Fütterung mit dieser riesigen Antitoxin-Dosis ergab:

1/10 tödl. Giftdosis vermischt mit	Versuchstier	Befund bei der Tötung nach 2 × 24 Stunden
0,1 ccm Serum d	Meerschw. 40; Gew. 260 g	Gew. 240 g. Aufserordentl. starkes Ödem mit reichl. Hämorrhagien.
0,2 ccm Serum d	Meerschw. 41; Gew. 260 g	Gew. 255 g. Ebenso.
0,3 ccm Serum d	Meerschw. 42; Gew. 250 g	Gew. 225 g. Ebenso.
0,4 ccm Serum d	Meerschw. 43; Gew. 240 g	Gew. 235 g. Ebenso.
0,5 ccm Serum d	Meerschw. 44; Gew. 250 g	Gew. 235 g. Ebenso.
0,6 ccm Serum d	Meerschw. 45; Gew. 240 g	Gew. 215 g. Ebenso.

Resultat: Es war nicht die Spur nachweisbaren Antitoxins ins Blut der Alten übergegangen.

Eine Wiederholung dieses Versuches verbot sich durch seine aufserordentliche Kostspieligkeit; er stimmt aber völlig zu all

den von Römer erhaltenen Resultaten bei den Alten der verschiedensten Tiergattungen.

Hier ist der Ort, einen Versuch am neugebornen Menschen einzufügen. Ich hätte gern an einer gröfseren Anzahl von Kindern solche Antitoxinfütterungen vorgenommen, allein — da nur durch einen Aderlafs genügende Mengen Blutes erhalten werden konnten — scheute ich mich, zu solchen nicht notwendigen Operationen zu schreiten, und kann deshalb nur über ein einziges Experiment berichten: Das Kind, Wolfgang B., wurde gleich nach der Geburt wegen schwerer inoperabler Spina bifida und Klumpfüfsen in das von Haunersche Kinderspital aufgenommen. Die Verdauung funktionierte — wie die Beobachtung in den ersten Lebenstagen zeigte — gut; ich glaubte, bei diesem Candidatus mortis einen Aderlafs wagen zu dürfen. Als das Kind 3 Tage alt war, entzog ich ihm aus der linken Vena mediana Blut. Dann verfütterte ich auf einmal mittels Magensonde 15000 J. E. Diphtherie-Antitoxin. Am folgenden Tag, nach $15\frac{1}{2}$ Stunden, machte ich eine Blutentziehung aus der Vena mediana.

Die Prüfung des kindlichen Serums nach Marx vor der Fütterung ergab bis 0,05 ccm herunter glatte Resorption. Leider konnte ich nicht mit geringeren Serummengen eine ergänzende Prüfung vornehmen, da zum ersten Versuch alles verbraucht war. Das Serum nach der Fütterung ergab bei den entsprechenden Werten gleichfalls glatte Resorption. So ist also durch dieses Experiment für unsere Frage nichts bewiesen, wohl aber wiederum festgestellt, dafs sich im Serum des nicht gesäugten neugebornen Menschen gröfsere Diphtherie Antitoxinmengen vorfinden können.

Nachdem die Durchlässigkeit des Magendarmkanales neugeborner Meerschweinchen für das Diphtherie-Antitoxin einwandfrei gezeigt war, galt es, das Tetanus-Antitoxin unter gleichen Verhältnissen zu prüfen. Aber über den nun folgenden Untersuchungen schwebte von Anfang an ein böser Stern. Durch die entgegenkommende Liebenswürdigkeit des Herrn Prof. Paltauf verfügte ich über ein festes Tetanustoxin und über ein flüssiges

Antitoxin. In dem von Herrn Dozenten Dr. Kraus, dem ich für seine Bemühungen den herzlichsten Dank ausspreche, gezeichneten Begleitschreiben zur Sendung dieser Agentien hiefs es: »es lag an der Labilität des Toxins, wodurch wir an der Bewertung verhindert wurden«. Leider zeigte sich diese Labilität auch während unserer Versuche in ganz aufserordentlicher Weise, so dafs von nahezu 200 Tierversuchen nur eine verhältnismäfsig kleine Anzahl verwertet werden kann. Es ist selbstverständlich, dafs ich keine Versuchsreihe ohne erneute Kontrolle angestellt habe. Überall, wo das Kontrolltier nicht unter den typischen Tetanus-Erscheinungen starb, konnte die ganze Reihe der gleichzeitig angestellten Tierexperimente nicht berücksichtigt werden.

Nach den Feststellungen des Kaiserl. Kgl. serotherapeutischen Institutes in Wien tötete 0,00002 ccm von einer Lösung 1 g Tetanustoxin + 9 g physiologische Kochsalzlösung eine Maus. Von dem antitoxischen Serum neutralisierte 0,00001 ccm die letale Mausdosis.

Die von mir angestellten, mit verschiedenen neugefertigten Lösungen des Trockentoxins vorgenommenen Prüfungen ergaben, dafs die angegebene einfach letale Dosis eine Maus nicht vor dem 4. Tage tötete. Von der Verwendung des Antitoxins mufste ich Abstand nehmen, da die damit injizierten Mäuse alle schnell unter schweren Vergiftungserscheinungen starben. Eine bakterielle Noxe konnte ich aber in dem Serum nicht finden.

Ich verschaffte mir daher ein Behringsches Tetanusheilserum (61a) von der Firma Dr. Siebert und Dr. Ziegenbein, das sechsfach normal war.

Da nach der Behringschen Berechnungsweise 0,1 ccm eines Normalserums = —4500000 Ms ist, d. h. die für 4500000 g Mausgewicht tödliche Giftdosis neutralisiert, so war 1 ccm dieses Serums = —270000000 Ms. Von diesem Serum stellte ich mir eine Lösung her, von der 0,05 ccm = —13,5 Ms waren, also eine Maus von mittlerem Gewicht vor der tödlichen Giftdosis schützten. Versuche bestätigten die berechnete Wirkung dieses Antitoxins. Der Nachweis desselben in dem Blute der damit gefütterten Meerschweinchen mufste natürlich an dem für

das Tetanusgift so empfindlichen Mauskörper versucht werden[1]). Hier war der »Glattwert« durch die Serummenge dargestellt, die eine mit der tödlichen Giftdosis injizierte Maus vollkommen vor Erkrankung schützte. Geringere Mengen liefsen sich noch dadurch nachweisen, dafs der Tod der tetanusvergifteten Mäuse um einige Zeit aufgehalten wurde, oder dafs nur leichte, nicht zum Exitus führende tetanische Erscheinungen auftraten.

Ich habe an 19 junge und ein altes Meerschweinchen bis zur Zeit der Niederschrift das Tetanus-Antitoxin verfüttert.

Im Blute von vier aus verschiedenen Würfen stammenden unbehandelten neugebornen und einem alten Meerschweinchen fand sich kein Tetanus-Antitoxin.

I. 5. XII. 1904. Junges Meerschweinchen Cc III, 55 g schwer, erhielt mittels Ballpipette am ersten Lebenstage 3 ccm des Behringschen Tetanusheilserums 61a — 6fach normal — verfüttert. Da nach der Behringschen Berechnungsweise 0,1 ccm Normalserums = — 4 500 000 Ms[2]), so ist 1 ccm eines 6fach normalen Antitoxins = — 270 000 000 Ms zu setzen und es wurde somit an das Meerschweinchen eine Dosis verfüttert, die eine für 710 Millionen Gramm Mäuse tödliche Dosis paralysierte.

Das Tier wurde 5 Stunden nach der letzten Fütterung entblutet.

Die Prüfung ergab:

	Einfach tödl. Giftdosis vermischt mit	Versuchstier	Verlauf
10. XII. 04.	0,02 ccm Serum Cc III	Ms 88, Gew. 15 g	11. XII. mobil 12. XII. Deutl. tetan. (RH[3]) 13. XII. Schwerer Streckkrampf 14. XII. Morgens tot aufgefunden.

1) Ich bediente mich stets der gleichen Technik, spritzte die Flüssigkeiten hinten über dem rechten oder linken Oberschenkel ein, liefs Toxin und zu prüfendes Serum mehrere Stunden (zumeist über Mittag) vor der Injektion aufeinander einwirken und rundete auf ein Gesamtvolum von 0,4 ccm auf, soweit nicht gröfsere zu prüfende Serummengen ein Hinausgehen über dies Volumen erforderten.

2) d. h. also nach der oben gegebenen Erklärung: es neutralisiert die für 4 500 000 g Mäusegewicht tödliche Giftdosis.

3) Mit diesen Abkürzungen ist bezeichnet: RH: Rechtes Hinterbein. LH: Linkes Hinterbein.

	Einfach tödl. Giftdosis vermischt mit	Versuchstier	Verlauf
10. XII. 04	0,03 ccm Serum Cc III	Ms 89, Gew. 12 g	11. XII. mobil 12. XII. schwach tetan (LH.) 13. XII. LH schwerer Streckkrampf 14. XII. } 15. XII. } schwer tetan. 16. XII. } 17. XII. Morgens tot aufgefunden.
	0,05 ccm Serum Cc III	Ms 90, Gew. 12 g	11. XII. mobil 12. XII. mobil 13. XII. Morgens tot aufgefunden.
	0,1 ccm Serum Cc III	Ms 91, Gew. 15 g	11. XII. mobil 12. XII. RH starker Streckkrampf 13. XII. Morgens tot aufgefunden.
	0,3 ccm Serum Cc III	Ms 92, Gew. 15 g	11. XII. mobil 12. XII. LH beeinträchtigt 13. XII. LH deutl. beeinträchtigt 14. XII. LH schwer. Streckkrampf 15. XII. ganz schwer tetan. 16. XII. Abends tot.
	Kontrolle I (nur Giftlösung)	Ms 94, Gew. 15 g	11. XII. mobil 12. XII. LH Streckkrampf 13. XII. schwer. Streckkrampf 14. XII. sehr schwer tetan. 15. XII. Morgens tot aufgefunden.
	Kontrolle II	Ms 95, Gew. 15 g	11. XII. mobil 12. XII. LH Streckkrampf 13. XII. schwerer Streckkrampf 14. XII. sehr schwer tetan. 15. XII. Morgens tot aufgefunden.
	Kontrolle III	Ms 96, Gew. 15 g	11. XII. mobil 12. XII. sehr schwer tetan. Beiders. H schwere Streckkrämpfe 13. XII. Morgens tot aufgefunden.

Resultat: Der Verlauf bei Ms 90 ist nicht typisch. Berücksichtigen wir diese nicht, so sehen wir bei den drei Kontrollmäusen Tod am 3. bis 5. Tag. Über diese Zeit hinaus blieben am Leben die mit 0,03 und mit 0,3 ccm Serum injizierte Maus. Es ergibt sich somit keine Todeszeit der einzelnen Tiere, die

mit den ansteigenden Serummengen parallel läuft, indessen hat es den Anschein, als ob der Tod durch die Serumbeimischung etwas hinausgeschoben wurde, also geringere Antitoxinmengen ins Serum wirklich übergegangen wären.

II. 5. XII. Junges Meerschweinchen Cc IV, 45 g schwer, vom gleichen Wurf wie das vorige, erhält gleichzeitig 3,5 ccm des 6fachen Tetanus-Antitoxins = — 845 Millionen Ms.

Tötung wie beim vorigen.

Die Prüfung ergab:

	Einfach tödl. Giftdosis vermischt mit	Versuchstier	Verlauf
10. XII. 04.	0,25 ccm Serum Cc IV	Ms 93, Gew. 15 g	11. XII. mobil 12.—22. XII. stets mobil geblieben
	Kontrolltiere	Ms 94—96	wie beim vorigen Versuch.

Resultat: Der Übergang von Tetanus-Antitoxin durch die Fütterung ins Serum des neugebornen Meerschweinchens ist durch diesen Versuch sichergestellt.

Die folgenden beiden Experimente können vielleicht noch verwertet werden, alle anderen führe ich aher gar nicht an, weil stets wieder die Kontrolltiere zeigten, dafs das Gift weiter an Wirkung abgenommen hatte[1]).

III. 9. XII. 1904. Meerschweinchen Dd I, 70 g schwer, erhält per os am Tag der Geburt 3 ccm des Siebert-Ziegenbeinschen 6fachen Tetanus-Antitoxins = — 710000000 Ms.

Entblutung $3^1/_2$ Stunden nach der letzten Fütterung.

Prüfung zusammen mit dem folgenden Tier.

---

1) Trotzdem ich schliefslich Mengen nahm gleich der ursprünglich 4fachen Giftdosis, gelang es mir nicht mehr, bei den Kontrolltieren einen regelmäfsig verlaufenden Tetanus herbeizuführen. Oft hatten noch wenige Tage zuvor die Versuche mit frisch hergestellten Giftlösungen ein deutliches Resultat ergeben, wenn ich aber dann, sobald diese Versuche beendigt waren, zur Prüfung der Gift-Serummischungen schritt, war in dieser Zeit der Toxingehalt wieder so weit verringert, dafs die Kontrolltiere keinen regulären Tetanus mehr zeigten.

In einigen Versuchen beobachtete ich sogar die paradoxe Erscheinung, dafs alle mit dem Serum gespritzten Tiere noch vor den Kontrollmäusen starben. So opferte ich eine Menge Zeit und Versuchstiere umsonst.

IV. 10. XII. 1904. Meerschweinchen Dd II, 70 g schwer, erhält am 2. Lebenstag 3,5 ccm des Siebert-Ziegenbeinschen 6fachen Tetanus-Antitoxins = — 845 Millionen Ms. Entblutung 3½ Stunden nach der letzten Fütterung.

Die Prüfung des Serums der beiden Meerschweinchen ergab:

	Einfach tödl. Giftdosis vermischt mit	Versuchstier	Verlauf
13. XII.	0,02 ccm Serum DdI	Ms 97, Gew. 15 g	14. XII. Morgens tot.
	0,03 ccm Serum DdI	Ms 98, Gew. 15 g	14. XII. Ziemlich mobil 15. XII. RH deutl. Streckkrampf 16. XII. Abends tot.
	0,05 ccm Serum DdI	Ms 99, Gew. 15 g	14. XII. mobil 15. XII. RH Streckkrampf 16. XII. Abends tot.
	0,1 ccm Serum DdI	Ms 100, Gew. 15 g	14. XII. mobil 15. XII. Morgens tot aufgefunden.
	0,2 ccm Serum DdI	Ms 101, Gew. 15 g	14. XII. mobil 15. XII. LH deutl. Streckkrampf 16. XII. LH schwer tetan. 17. XII. Morgens tot.
	0,02 ccm Serum DdII	Ms 102, Gew. 15 g	14. XII. mobil 15. XII. sehr mobil, etwas hochbeinig 16. XII. } sehr mobil 17. XII. } 18. XII. mobil, etwas hochbeinig 19.—21. XII. vollkommen mobil.
	0,03 ccm Serum DdII	Ms 103, Gew. 15 g	14. XII. mobil 15. XII. schwer krank, aber nicht tetan. 16. XII. etwas erholt, keine Streckkrämpfe 17. XII. Morgens tot aufgefunden.
	0,05 ccm Serum DdII	Ms 104, Gew. 15 g	14. XII. mobil 15. XII. genau wie Ms 103 16. XII. Abends wieder sehr mobil 17. XII. Morgens tot aufgefunden.
	0,1 ccm Serum DdII	Ms 105, Gew. 15 g	14. XII. mobil 15. XII. genau wie Ms 103 16. XII. Abends wieder sehr mobil 17. XII. Morgens tot aufgefunden.

	Einfach tödl. Giftdosis vermischt mit	Versuchstier	Verlauf
13. XII.	0,2 ccm Serum DdII	Ms 106, Gew. 15 g	14. XII. mobil bis 22. XII. vollkommen mobil; nicht weiter beobachtet.
	0,25 ccm Serum DdII	Ms 107, Gew. 17 g	14. XII. mobil bis 22. XII. vollkommen mobil; nicht weiter beobachtet.
	nur Gift (Kontrolle)	Ms 108, Gew. 15 g	14. XII. mobil 15. u. 16. XII. vollkommen mobil 17. XII. LH beg. Streckkrampf 18. XII. Morgens tot aufgefunden.

Resultat: Will man die bei der Kontrollmaus 108 notierten Krankheits-Erscheinungen als richtigen Verlauf einer Tetanusvergiftung anerkennen (und man kann sicher anderer Meinung sein), so fällt immer noch an einer Anzahl der übrigen Versuchstiere ein atypisches Verhalten auf, das nicht auf Rechnung des Tetanustoxins zu setzen ist. So sind gewifs die drei im selben Käfig gewesenen Mäuse 103—105 einer anderen Ursache erlegen[1]. Auch der Tod der Mäuse 97 und 100 ist wohl nicht durch das Tetanusgift erfolgt. Sehen wir aber von diesen Tieren völlig ab, was die grofse Anzahl der mit den zwei Seris behandelten Mäuse gestattet, so scheint aus diesem Versuche hervorzugehen, dafs in das Serum DdI kein Antitoxin übergetreten ist, während sich solches in dem Serum von Dd II nachweisen liefs.

Hiermit schliefse ich den Bericht über diese Versuchsreihe. Wegen der vielen, nicht verwendbaren Resultate verwarf ich schliefslich das so labile Paltaufsche Gift. Die Güte von Exzellenz von Behring setzte mich in den Besitz eines anderen trockenen Tetanustoxins Nr. VIII und eines Tetanus-Heilserums Nr. IVa.

1) Die bakteriologische Untersuchung hatte negativen Erfolg. Ich habe es aber öfter erlebt, dafs in einem sauber gehaltenen Käfig Mäuse ohne erweisbare Ursache eingingen.

Die Titrierung dieses Giftes, das nach den von Herrn Privatdozenten Dr. Römer freundlichst zur Verfügung gestellten Daten vor einem Jahr die Werte hatte:

1 g = 10 000 000 + Ms
= 40 000 000 + ms
= 60 000 000 + M,

nahm ich auf folgende Weise vor:

Ich ging aus von einer frischen 5 proz. Lösung des Trockengiftes und stellte von der klar über dem Bodensatz stehenden Flüssigkeit die notwendigen Verdünnungen her. Jede Maus bekam 0,4 ccm Flüssigkeit RH eingespritzt, es wurde bei der Bestimmung des direkten Giftwertes das Gewicht der Tiere genauestens berücksichtigt, die Mischungen für die einzelnen Injektionen wurden stets in 10—25-facher Menge hergestellt, um auch kleinste Fehler auszuschliefsen.

Die Prüfung des direkten Giftwertes ergab (von der Wiedergabe der notwendigen Berechnungen mufs ich an dieser Stelle absehen):

1 g des Trockengiftes geprüft auf
20 Millionen + Ms = Spur von Beeinträchtigung, nichts deutlich Tetanisches
10 Millionen + Ms = leicht krank (tetanisch), erholt sich
5 Millionen + Ms = mäfsig krank, erholt sich
4 Millionen + Ms = mäfsig krank, erholt sich
3 Millionen + Ms = schwer krank, tot innerhalb v. 4 Tagen
2 Millionen + Ms = schwer krank, tot innerhalb v. 4 Tagen
1 Million + Ms = tot innerhalb von 24 Stunden.

1 g des Giftes demnach = 3 Millionen + Ms.

Die Prüfung des indirekten Giftwertes (Toxin und Antitoxin wirkten hierbei vor der Einspritzung 4 Stunden aufeinander ein) ergab:

80 Millionen + ms = gesund
40 Millionen + ms = schwer krank, tot innerhalb v. 3 Tagen
30 Millionen + ms = tot innerhalb von 2 mal 24 Stunden

25 Millionen + ms = tot innerhalb von 30—36 Stunden
20 Millionen + ms = } ebenso
15 Millionen + ms = }
10 Millionen + ms = } tot innerhalb von 24 Stunden
5 Millionen + ms = }

1 g des Giftes demnach sicher + 40 Millionen = ms.

Mit diesem Tetanustoxin wurden nun die weiteren Versuche vorgenommen.

V. 13. V. 1905. Meerschweinchen oo I, 1½ Tage alt, 75 g schwer, erhält während des ganzen Tages mittels Ballpipette 10 ccm Tetanus-Antitoxin 64(a) — 8fach von Siebert und Ziegenbein, d. h. es wurde eine Dosis verfüttert, die eine für 3600 Millionen Gramm Mäuse tödliche Dosis paralysierte.

Entblutung am folgenden Morgen, 12 Stunden nach der letzten Fütterung.

Die Prüfung ergab:

	Einfach tödl. Giftdosis vermischt mit	Versuchstier	Verlauf
30.V. 05.	0,1 ccm Serum *oo* I	Ms 262, Gew. 10 g	31. V. gesund 1. VI. leicht krank 2. VI. deutlich tetan. 3. VI. stark tetan. 4. VI. morgens tot.
	0,3 ccm Serum *oo* I	Ms 263, Gew. 10 g	Bei wochenlanger Beobachtung völlig gesund geblieben.
	nur Gift (3 Kontrollen)	Ms 264, Gew. 10 g Ms 265, Gew. 10 g Ms 266, Gew. 10 g	Verlauf genau wie bei Ms 262, nur bei Ms 266 tritt der Tod erst am 6. VI. ein, trotzdem auch bei ihr schon am 3. VI. schwerer Tetanus vorhanden ist.

Resultat: Der Übergang von Tetanus-Antitoxin durch die Fütterung ins Blut ist bei diesem Tier sichergestellt. Doch ist es gegenüber der riesigen verfütterten Dosis nur eine ganz verschwindende Menge, da 0,1 ccm des Serums die einfach tödliche Giftdosis nicht in der geringsten Weise beeinflußte.

VI. 26. V. 1905. **Meerschweinchen ππ II, 55 g schwer, wenige Stunden alt, erhält am 26. und 27. V. 1905 zusammen 7 ccm 8faches Siebert-Ziegenbeinsches Antitoxin per os = einer Dosis, welche 2520 Millionen Gramm Mäuse vor der tödlichen Giftdosis schützt.**

Entblutung 5 Stunden nach der letzten Fütterung.

Die Prüfung ergab:

	Einfach tödl. Giftdosis vermischt mit	Versuchstier	Verlauf
30.V. 05.	0,05 ccm Serum ππII	Ms 258, Gew. 10 g	während wochenlanger Beobachtung völlig gesund geblieben.
	0,1 ccm Serum ππII	Ms 259, Gew. 10 g	ebenso
	0,2 ccm Serum ππII	Ms 260, Gew. 10 g	ebenso
	0,5 ccm Serum ππII	Ms 261, Gew. 10 g	ebenso
	nur Gift (3 Kontrollen)	Ms 264—266	vgl. den vorigen Versuch.

Resultat: Deutlicher Übergang von Antitoxin ins Blut. Auch die geringste geprüfte Serumdosis von 0,05 ccm paralysierte bereits die einfach tötliche Giftdosis.

VII. 7. VI. 1905. Eine letzte Prüfung nahm ich noch mit 5 Seren von neugeborenen Meerschweinchen (Qq I und II, Ss I, II und III) vor, die vor 5 Monaten mit je 2 resp. 3 ccm eines 8 fachen Tetanus-Antitoxins gefüttert waren. Ich berichte hierüber nur summarisch, weil auch jetzt wieder die Giftlösung sich als äufserst labil erwies.

Am 5. VI. frisch hergestellt, tötete die einfach tödliche Dosis eine Maus in ca. $2^1/_2$ Tagen. Die $1^1/_2$fache tödtliche Dosis vermochte aber bei den noch nicht 2 Tage später angestellten Versuchen gleichschwere Kontrollmäuse erst am 10. Tage nach einem sehr chronisch verlaufenen Tetanus zu töten.

Die Sera der Tiere Qq I und Qq II waren vor 5 Monaten mit gleichen Teilen physiol. Kochsalzlösung gemischt worden, seit dieser Zeit hatte sich das Volumen der Flüssigkeit stark verringert. Bei der Prüfung konnte ein Antitoxingehalt der Mischflüssigkeit nicht nachgewiesen werden.

Die Sera der Tiere Ss I, II und III dagegen gleich lange Zeit ohne Zusatz aufbewahrt, zeigten deutliche antitoxische Wirksamkeit. Bei allen dreien schützte schon die geringste geprüfte Serumdosis (0,1—0,1 und 0,3 ccm) die Mäuse vor jeglicher tetanischer Erkrankung.

Wir haben somit einen regelmäfsigen Übergang verfütterten Diphtherie-Antitoxins ins Blut bei den neugeborenen Meerschweinchen festgestellt. Auch für das Tetanus-Antitoxin zeigte in fast allen Fällen der Magen-

darmkanal Durchlässigkeit; bei Qq I und Qq II mag der negative Ausfall der Antitoxin-Prüfung auf die Vermischung mit Kochsalzlösung 5 Monate vor der Prüfung vielleicht zurückgeführt werden — nur bei Dd I scheint wirklich kein Antitoxin in das Blut übergegangen zu sein. Dies ist nicht allzu erstaunlich, wenn man bedenkt, wie gering[1]) überhaupt die durchschnittlich ins Blut eingedrungenen Antitoxinmengen gewesen sind.

Seit ich die Antitoxinversuche begonnen habe, sind noch zwei Veröffentlichungen von Römer, eine weitere von Polano und zwei Arbeiten von Salge erschienen, die sich mit intra- resp. extrauteriner Antitoxin-Übertragung beschäftigen. Ich mufs etwas ausführlicher auf sie eingehen, da ein Teil meiner folgenden Darlegungen ständig auf sie Bezug nimmt.

Die erste Römersche Publikation, kurz gehalten, fafste den von Polano beim Menschen gefundenen plazentaren Antitoxinübergang (wie er fürs Pferd einmal vorher bereits von Ransom beschrieben war) gemäfs den früher zitierten Behringschen Anschauungen als eine pathologische Erscheinung auf und glaubte, das heterologe Pferdeserum als Ursache für die Durchlässigkeit des Plazentar-Überzuges ansehen zu sollen. Römer führte zur Unterstützung dieser Meinung die beim Menschen nach Heilseruminjektionen auftretenden Exantheme an, deren Zusammenhang mit einer Reizwirkung auf die Blutgefäfse bzw. auf die vasomotorischen Nerven nicht bezweifelt werden könne, und erinnerte an einige Meerschweinchen-Versuche, wo nach Injektion von 2 ccm normalen Pferdeserums nach wenigen Stunden der Tod erfolgte,

1) Ich habe bei den Tetanus-Antitoxin-Fütterungen eine approximative zahlenmäfsige Bestimmung des ins Blut übergegangenen Antitoxins unterlassen, vor allem deshalb, weil ich bei den meisten Seris infolge der so geringen zur Verfügung stehenden Mengen nicht bis zur untersten Grenze gehen konnte d. h. nicht bis zu derjenigen geringsten Serumdosis, welche die Maus gegen jegliche Erkrankung schützte, wenn sie zusammen mit der einfach tödlichen Giftdosis gegeben wurde. Wie aber aus dem Versuch V hervorgeht, wo 0,1 ccm Serum noch keine Beeinflussung der Giftwirkung erkennen liefs, sind es offenbar aufserordentlich geringe Dosen (Millionstel des Verfütterten), welche ins Blut übergehen.

wobei die Sektion ausgedehnte Transsudate in den serösen Körperhöhlen und Hämorrhagien in verschiedenen Organen ergab. Polano, der diese Anschauung nicht teilen mochte, stellte weitere Experimente an und fand nochmals in zwei Fällen, wo er der Mutter 10 resp. 19 Tage vor der Niederkunft Tetanus-Antitoxin eingespritzt hatte, Übergang desselben ins Blut des Kindes. Von seinen 3 Fällen, bei denen er den Übergang des Diphtherie-Antitoxins nachzuweisen suchte, erscheint nur einer brauchbar, weil allein bei diesem das Blut der Mutter vor der Injektion geprüft wurde und sich als antitoxinfrei erwies.

Von der Überlegung ausgehend, dafs, wenn die plazentare Antitoxinübertragung ein physiologischer Akt sei, alle die Kinder diphtherie-antitoxinhaltiges Blut haben müfsten, deren Mütter (infolge vorausgegangener Erkrankung) dies aufwiesen, stellte Polano entsprechende Versuchsreihen an. Er kommt zum Schlusse: »In allen Fällen, in denen das mütterliche Blut antitoxinhaltig befunden wurde, läfst sich einwandsfrei ein Gehalt des Fötalserums an Antitoxinen feststellen; fehlen aber die Antitoxine bei der Mutter, so sind auch beim Fötus keine vorhanden.« Hat Polano mit diesem Satze recht, so ist die Behring-Römersche Meinung von der Rolle des heterologen Serums beim Antitoxinübertritt hinfällig. Leider gibt aber Polano gerade von diesen Protokollen, da sie für die einzelnen Gruppen gleich lauten, nicht alle an (4 von 7), und in diesen 4 finden sich einige Angaben, die mich stutzig machen. Die angeregte Frage ist so wichtig, dafs ein kurzes Eingehen auf die Protokolle wohl erlaubt ist.

Im Protokoll 1a (S. 11 des Separatabdruckes) geht das Kontrolltier nach Injektion von 0,015 Diphtherietoxin nach 6 Tagen zugrunde und zeigt »Nebennierenveränderungen«; andere typische Diphtheriegiftveränderungen (lokales Ödem, Pleura-Ergufs etc.) werden nicht erwähnt. In einem andern Fall (1b) stirbt das Kontrolltier bei Injektion einer gleichen Dosis schon nach 2 Tagen. Die mit dem Blut der Mutter resp. des Kindes und der Giftdosis behandelten Tiere sterben nach 2, 3, 5 und 9 Tagen. Dies Protokoll dient zum Beweis, dafs weder das Blut der Mutter noch das des Kindes antitoxinhaltig war.

Ich mufs gestehen, dafs mich die Aufzeichnungen daran denken lassen, das Diphtheriegift Polanos habe nicht völlig seine Schuldigkeit getan, und ich bin der Meinung, dafs wir die Frage der plazentaren Antitoxinübertragung nach aktiver Immunisierung der Mutter als durch die Polanoschen Versuche vorläufig nicht entschieden erklären müssen. Es wäre deshalb sehr dankenswert, wenn Polano seine diesbezüglichen Experimente und die Obduktionsprotokolle in extenso veröffentlichen würde. —

In einer dritten Arbeit hat nun Römer nochmals das Thema aufgenommen und zahlreiche Versuche am Menschen, an gröfseren Tieren und an Meerschweinchen und Kaninchen veröffentlicht. Er fand (in Bestätigung der Polanoschen Arbeiten) regelmäfsigen Übergang von Antitoxin beim Menschen, bei Kaninchen beobachtete er ihn in manchen, bei Meerschweinchen in den meisten Fällen, bei Schafen und Rindern nie.

»Betrachten wir dies Gesamtergebnis — sagt er — so fällt auf, dafs wir Übergang von Antitoxin um so eher zu erwarten haben, je weiter im phylogenetischen Sinne die betreffende Tierart von dem Pferde, mittels dessen Serum die Immunisierung erfolgte, entfernt ist. Der Mensch steht phylogenetisch dem Pferd ferner als die Nagetiere und diese wiederum ferner als die mit den Pferden in die Klasse der Huftiere zusammengehörigen Schafe und Rinder. Somit erkläre ich mir den Übergang von Antitoxin durch die Plazenta hindurch auf den Fötus im Vergleich zu den Fällen, wo derselbe ausbleibt, aus einer gröfseren Durchlässigkeit derselben für das heterogene Bluteiweifs.« Also wiederum ein Zurückkommen auf die frühere Annahme von einer Schädigung der Gefäfswände, d. h. Auffassung des Antitoxinübertritts als eine pathologische Erscheinung.

Im zweiten Teil der gleichen Arbeit publiziert Römer neue Antitoxin-Fütterungsversuche, an Rindern und Schafen vorgenommen mit der Milch der passiv immunisierten Mutter. Auch diese zeigen wieder Antitoxinübergang durch den Magendarmkanal innerhalb der ersten Lebenswoche.

Die beiden Salgeschen[1]) Veröffentlichungen ergaben beim Menschen keinerlei Resorption des Antitoxins durch den Magendarmkanal, wenn es als Heilserum oder als Ziegen-Immunmilch gegeben, aber wirkliche Resorption, wenn es als Ingrediens der Menschenmilch verfüttert wurde. Salge meint demnach, dafs nur durch Vermittelung homologer, d. h. artgleicher Eiweifsstoffe Antitoxine die Magendarmwand des Säuglings passieren können.

Sehen wir zunächst also von der intrauterinen Antitoxinübertragung ab, so stehen sich gegenüber:

1. Römer, der in der ersten Lebenswoche stets positive Resultate hatte (Pferd, Schaf, Rind);
2. Salge, der bei Verfütterung des Antitoxins in Form von Pferdeserum oder Ziegenimmunmilch negative, in Form von Menschenmilch positive Resultate hatte (Mensch);
3. meine Versuche mit (einen einzigen Fall — DdI — ausgenommen) stets positiven Resultaten (Meerschweinchen).

Ich glaube nicht fehlzugehen, wenn ich annehme, dafs v. Behring-Römer meine Befunde als vollkommene Bestätigung für ihre Ansichten ansehen werden, besonders nachdem sie (resp. Römer) den negativen Ausfall der Salgeschen Serumfütterungs-Versuche dadurch erklären, dafs die von diesem eingeführten Antitoxinmengen an zu geringe Eiweifsquantitäten geknüpft waren, die der zerstörenden Tätigkeit schon ausgebildeter proteolytischer Fermente nicht entgingen. Aber in Wirklichkeit ist der Sachverhalt kein so einfacher.

Von den Salgeschen Experimenten lassen sich für unsere Frage überhaupt nur ganz vereinzelte verwenden, weil sie fast alle an Kindern vorgenommen wurden, welche die erste Lebenswoche hinter sich, zumeist längst hinter sich hatten (Kinder bis zu 6 Monaten[2]).

---

1) Salge hat auch die Marxsche Methodik angewandt; ich lege Wert darauf, zu betonen (und aus dem Datum der einschlägigen Protokolle geht dies auch deutlich hervor), dafs ich ganz unabhängig von ihm die Wichtigkeit der Methode gerade für die vorliegenden Versuche erkannte.

2) Damit sei der Salgeschen Versuchsanordnung kein Vorwurf gemacht. Denn dem Autor kam es weniger auf eine Entscheidung der

Die im besten Falle verwendbaren Beobachtungen der ersten Salgeschen Arbeit (6 und 7) zeigen zwar Resorption von Antitoxin, wenn es als Bestandteil der Menschenmilch, jedoch nicht, wenn es als Pferdeserum verfüttert war. Aber Römer wies die Salgesche Erklärung, dafs es sich dabei um Unterschiede handle, die sich durch die Begriffe heterolog und homolog ausdrücken lassen, zurück unter Anführung von Tierexperimenten des Marburger Institutes, die bewiesen, dafs im Pferdeserum enthaltene Antitoxine, auch wenn sie durch die Blutbahn eines anderen Tieres (z. B. des Meerschweinchens) geschickt worden sind, genau dieselben Eigenschaften behielten, die sie vorher hatten. Mit anderen Worten, ein solches Passage-Antitoxin war seinem ganzen Verhalten nach noch immer an Pferdeeiweifs, nicht an Meerschweincheneiweifs gebunden.

In der zweiten Arbeit hat nun Salge Versuche veröffentlicht, wo die Milch gegen Diphtherie[1]) immunisierter Ziegen an Kinder verfüttert wurde, und wo wiederum keine Antitoxin-Resorption zu konstatieren war. Da hier die äufseren Bedingungen dieselben günstigen waren wie bei der Ernährung mit antitoxischer Menschenmilch, nämlich Verteilung des Antitoxins über eine bedeutendere Eiweifsmenge und daher gröfsere Möglichkeit, dafs ein Teil desselben der Zerstörung durch die proteolytischen Fermente entginge, so sprechen die Versuche scheinbar gegen die Römerschen Einwände. Aber leider wird hier die Beurteilung wieder enorm erschwert durch die Eigenart der Salgeschen Versuchsanordnung.

Fall 2 (luetisches Kind) hält Salge selbst nicht für verwertbar.

---

wissenschaftlichen Frage von der Durchgängigkeit des Magendarmkanals der Neugebornen an, als auf eine Untersuchung, ob sich eine etwaige Durchgängigkeit des Intestinaltraktus bei jüngeren Kindern praktisch durch Verfütterung von Immunmilch verwerten lasse.

1) Die Versuche mit Ziegenmilch, die Typhus-Immunkörper enthielt, bespreche ich nicht, da sie an zwei 9 Wochen alten Kindern vorgenommen wurden.

Fall 3 war zu Beginn des Versuchs bereits 23 Tage alt, kann also auch keinen Anspruch auf Berücksichtigung machen. Es bliebe also nur Fall 1 übrig, wo es sich um ein 4 Tage altes Kind handelt. Bei diesem Kinde wurde aber eine Untersuchung auf Zunahme des Antitoxingehaltes (die negativ ausfiel) erst in der vierten Lebenswoche vorgenommen. Hier ist also immer die Möglichkeit offen, ja wahrscheinlich, daſs auch aus der Ziegenmilch Antitoxin resorbiert wurde, daſs es aber — weil an artfremdes Eiweiſs gebunden — in der vierten Woche, d. h. zu einer Zeit, wo des Alters halber eine Neu-Resorption nicht mehr vor sich ging, wieder aus dem Blute ausgestoſsen war.

Somit kann auch die neue Salgesche Arbeit nicht beweisend sein für seine Ansicht, daſs zur Resorption des Antitoxins seine Bindung an homologes Eiweiſs nötig ist.

Dem Anscheine nach also besteht der Ausspruch Römers darnach noch zu Recht, mit dem er seine letzte Arbeit schlieſst:

»Die praktisch wie theoretisch so bedeutungsvolle, von mir zuerst behauptete Tatsache, daſs sich der Magendarmkanal neugeborener Individuen hinsichtlich der Resorption von genuinem Eiweiſs und damit auch unverändertem Antitoxin anders verhält, als der älterer und ausgewachsener Individuen, kann jedenfalls von jetzt ab als feststehend betrachtet werden.«

Allein in dieser allgemeinen Fassung kann dieser Satz nicht mehr aufrecht erhalten werden. Römer hat, weil er die Resorption von Antitoxin sah, das, allen Erfahrungen nach, stets an genuines Eiweiſs geknüpft ist, geglaubt, von irgendwie umfänglicheren Mengen von genuinem Eiweiſs würden stets gewisse Teile vom Intestinaltrakt des Neugeborenen unverändert resorbiert. Als die (an früherer Stelle zitierte) Arbeit[1]) von Ganghofner und Langer erschien, faſste er sie »als eine wertvolle Stütze seiner Angaben« auf.

---

1) Sie und die Hamburger-Sperksche Arbeit sind bisher überhaupt die einzigen gewesen, die den Übergang genuinen Eiweiſses beim Neugebornen planmäſsig verfolgten. Denn bei den Antitoxinversuchen war ja stets nur das Antitoxin, niemals das Eiweiſs, an das es vermutlich gebunden ist, nachgewiesen worden.

Sehen wir aber nun einmal die Ergebnisse meiner Untersuchungen an:

1. der spezifische Antikörper des hämolytischen Serums wurde nie resorbiert,
2. Kasein wurde nie resorbiert,
3. Hühnereier-Eiweifs wurde nur ausnahmsweise, bei 3 schwächlichen Tieren eines Wurfes, sonst nie resorbiert,
4. Diphtherie- und Tetanus-Antitoxin wurden (mit einer einzigen Ausnahme) stets resorbiert.

Am allerauffälligsten ist die Divergenz der Ganghofner-Langerschen und unserer Resultate bei der Verfütterung von Eiereiweifs. Zwar dachte ich zuerst, es seien vielleicht durch die von Ganghofner-Langer verwandte Fütterungsmethodik (mittelst Tubensonden) ihre Resultate beeinflufst worden, und am jungen Meerschweinchen wenigstens setzte diese Methode immer Verletzungen, sogar ziemlich grober Art (von Ganghofner und Langer auch für das junge Kaninchen angegeben). Um ein sicheres Urteil gewinnen zu können, schien es mir aber doch angebracht, einige Fütterungsversuche mit Eiklar mittels meiner Methodik an einer auch von Ganghofner und Langer gebrauchten Tierart vorzunehmen — ich benutzte hiezu das neugeborene Kaninchen.

20. III. 1905. 2 zweitägige Kaninchen π I, 120 g schwer und π II, 110 g schwer, werden den Vormittag über mit 7 bzw. 6 g Eiklar gefüttert. Sie nehmen dasselbe sehr ungern (im Gegensatz zu den Meerschweinchen), aspirieren[1]) infolge des Sträubens hie und da eine Kleinigkeit in den Kehlkopf, erholen sich aber sofort wieder. Etwa 5 Stunden nach der letzten Fütterung Entblutung der Tierchen.[2]) Die Obduktion ergab ganz normale Verhältnisse. In den Mägen befanden sich noch reichliche coagulierte Massen weifsen klebrigen Inhaltes. Sehr starke Verdünnungen von ihnen,

1) Es ist nicht unwichtig dies zu bemerken, weil die Möglichkeit nicht ausgeschlossen ist, dafs das in den Kehlkopf und tiefer Aspirierte leicht resorbiert werden kann. (Vgl. Jacobs Tuberkulinversuche etc.)

2) Vorhergehende Desinfektion mit reichlich heifsem Wasser zur Entfernung etwa kleben gebliebener Eiweifsreste, dann Äther, Alkohol, Sublimat-Alkohol.

mit Eiklar-Antiserum versetzt, ergaben sehr umfängliche charakteristische Niederschläge. Es war demnach offenbar noch eine Menge des verfütterten Eiklars im Magen der Tiere selbst zurückgeblieben.

Von π I konnte bei der Obduktion auch Blasenurin entnommmen werden, der mit dem Antiserum keinerlei Reaktion gab.

Die Untersuchung des Serums mit Eiklar-Antiserum (1:30000) ergab bei beiden Kaninchen Präzipitate in fallenden Mengen, bei π II weniger als bei π I. Wenn ich die früher angegebene Berechnungsart zugrunde lege, würde das Tierchen π I ungefähr $^1/_{250}$ ccm Eiklar in seinem Gesamtblut gehabt haben, π II etwas weniger. Wenn wir diese Zahl vergleichen mit denen, die bei den positiven Meerschweinchen-Versuchen gefunden wurden, so sehen wir trotz Verfütterung von bedeutend weniger Eiweifs (auch im Magen war sicher noch eine grofse Menge desselben zurückgehalten) beim Kaninchen eine viel stärkere Resorption als selbst bei den positiven Meerschweinchen-Versuchen.

Wir finden damit also beim Kaninchen sofort eine Bestätigung der Befunde von Ganghofner und Langer.

Um die Zeit herum, wo durch die eben geschilderten Versuche die Ursache der bisher unerklärlichen Differenzpunkte in meinen Befunden und denen anderer Autoren sich aufzuklären begann, war gerade die interessante Arbeit von Ficker: »Über die Keimdichte der normalen Schleimhaut des Intestinaltraktus« erschienen. Ficker schilderte in derselben zahlreiche Versuche, in denen er leicht nachweisbare Bakterien (B. prodigiosus, roter Kieler B.) verfütterte, und bei jungen Tieren ganz kurze Zeit nach der Verfütterung im Blut und fast allen Organen nachweisen konnte. Die Untersuchungen waren so peinlich und exakt vorgenommen, dafs die Herkunft der gefundenen Bazillen aus den verarbeiteten Organen wohl sicher gestellt schien. Da die Fickerschen Experimente meinen Bakterien-Fütterungsversuchen (mit Micrococcus tetragenus und mit Milzbrandbazillen[1]) direkt

---

1) Die Sonderstellung der Tuberkel-Bazillen in dieser Hinsicht habe ich ja an früherer Stelle betont.

widersprachen, unternahm ich, auch sie nachzuprüfen. Ich lasse die Versuche hier folgen:

I. 28. II. 1905. **Meerschweinchen Ww I, 60 g schwer, 1½ Tage alt, wird mit zwei dichtgewachsenen 24 stündigen Prodigiosus-Agar-Oberflächen mittels Glasöse gefüttert.**

Während der Fütterung ist es in ein Leinentuch so eingefatscht, dafs es mit den Pfoten die an der Schnauze noch hängenden Prodigiosuskeime nicht an den Körper bringen kann.

In diesem Tuche bleibt es bis zur Tötung, die eine Stunde nach der Fütterung durch Strangulation schnell erfolgt, um Aspiration von Prodigiosus in die Lunge zu verhindern. Nach der Tötung wird die Schnauze in der Flamme völlig verkohlt, dann das ganze Tier nach vorherigem Abrasieren und Desinfizieren der Brust- und Bauchhaut mit sterilen Instrumenten vom Diener völlig abgebalgt. Hierauf wird es mit Lysollösung übergossen und auf ein steriles Brett aufgenagelt. Die Fütterung des Tieres, die Tötung und Abbalgung und Verarbeitung der Organe werden zur sicheren Vermeidung der Luft-Infektion in drei Laboratorien in drei verschiedenen Stockwerken vorgenommen. Zur Verarbeitung selbst werden eine grofse Anzahl trocken sterilisierter[1]) Instrumente benutzt, für jedes Organ neue. Die Organe selbst werden erst zerschnitten und dann in sterilen Mörsern (zunächst ohne Bouillonzusatz) verrieben. Es werden die kleinen Organe zur Impfung der Bouillonröhrchen völlig verbraucht, von den grofsen verschieden umfängliche Stücke. Die Bouillonröhrchen werden 10 Tage lang bei einer Temperatur von 22° beobachtet, überall, wo Bakterien-Wachstum zu sehen ist, wird auf Platten weiter geimpft. Zu jedem Versuch wird 1—1½ l Bouillon benutzt. — Das Ergebnis dieses ersten Meerschweinchen-Experimentes war ein absolut negatives. Während der Bacillus prodigiosus bis tief hinunter in den Dickdarm nachweisbar war, enthielten 28 Bouillonröhrchen und 8 Bouillonkölbchen von beiden Nieren, beiden Lungen, Leber, Milz, Mesenterialdrüse, Herzblut, keine Prodigiosuskeime.

---

1) Nur beim ersten Meerschweinchenversuch ausgekochter

II. 7. III. 1905. Meerschweinchen Xx I, 46 g schwer, unter 2 Tage alt, mit zwei dichtgewachsenen 24stündigen Prodigiosus-Agaroberflächen gefüttert. Tötung nach 1 Stunde.

Die Versuchsanordnung war genau die gleiche.

21 Bouillonröhrchen und 8 Bouillonkölbchen aus beiden Lungen, Leber, beiden Nieren, Mesenterialdrüse, Herzblut und Milz und zahlreiche von diesen angelegte Agarkulturen, zeigten nirgends Prodigiosuskeime, während dieselben reichlich bis in die tiefsten Darmabschnitte hinunter nachweisbar waren. — Es ergab sich also ein absoluter Gegensatz zu den Fickerschen Untersuchungen. Da Ficker keine Meerschweinchen benutzt hatte, und nachdem ich eben durch die positiven Eiweifs-Fütterungs-Experimente beim Kaninchen überrascht worden war, nahm ich nun die gleichen Versuche mit Prodigiosus mit genau gleicher Versuchsanordnung an Kaninchen vor.

III. 28. III. 1905. Junges Kaninchen ϱ I, 43 g schwer, wenige Stunden alt, wird mit zwei gut gewachsenen 24 Stunden alten Prodigiosus-Agaroberflächen gefüttert. Nach 1 Stunde Tötung durch Strangulation.

Mit dem Blut und den verschiedenen Organen werden 9 Bouillonkölbchen und 18 Bouillonröhrchen beschickt, von diesen wird noch auf Agarplatten weitergeimpft.

Resultat: Es gelingt, in Leber, rechter Niere, rechter und linker Lunge, sowie Herzblut Prodigiosus nachzuweisen, ebenso im Darminhalt bis nahe dem After.

IV. Junges Kaninchen ϱ II, 45 g schwer, Geschwister des vorigen, 1/2 Tag alt, wird mit zwei gutgewachsenen Prodigiosus-Agaroberflächen gefüttert.

Nach 1 Stunde Strangulation.

Mit dem Blut und Organen werden 10 Bouillonkölbchen und 22 Bouillonröhrchen beschickt. Weiterimpfung auf Agarplatten.

Resultat: Es gelingt, im Herzblut, beiden Nieren und beiden Lungen Prodigiosus nachzuweisen, ebenso im Darminhalt bis nahe dem After.

Es zeigten also die an Kaninchen vorgenommenen Fütterungsversuche mit dem B. prodigiosus (im Gegensatz zu den Meerschweinchen-Versuchen) ebenso positive

Resultate wie die kurz vorher vorgenommene Verfütterung vom Eiklar.

Hierdurch ist einerseits eine vollständige Bestätigung der Befunde von Ficker wie von Ganghofner und Langer gegeben und anderseits der exakte Beweis geliefert, dafs der Magendarmkanal des neugebornen Meerschweinchens sich sowohl den genuinen Eiweifskörpern wie den Bakterien gegenüber anders verhält wie der des nahe verwandten Kaninchens[1]) und der anderer entfernter stehender Tierarten.

Damit ist also die Anschauung der Marburger Schule widerlegt, dafs jegliches neugeborne Individuum (Säugetier ist wohl bei dem oben zitierten Römerschen Satz gemeint) einen für Eiweifsstoffe [und Bakterien] durchgängigen Magendarmkanal hat. Nun wäre aber nach all den negativen Versuchen mit den geprüften nativen Eiweifskörpern zu erwarten gewesen, dafs auch die Antitoxine nicht vom Intestinaltrakt des Meerschweinchens durchgelassen würden — insoferne man die bis jetzt fast allgemeine Ansicht teilt, dafs sie an natives Eiweifs untrennbar gebunden sind.

Das Passieren dieser Stoffe durch die Plazentarwand hält Römer für eine pathologische Erscheinung, die er durch die irritierende Wirkung des heterologen Serums erklärt. Ohne diese Ansicht, dafs gerade das heterologe Serum es ist, was die pathologischen Erscheinungen hier auslöst, damit unbedingt zu teilen, stelle ich nun die Frage: Sollte nicht auch der Durchgang der nativen Eiweifsstoffe durch die Magen-

1) Ich mache übrigens darauf aufmerksam, dafs auch der Intestinaltrakt des älteren Kaninchens offenbar eine gewisse Neigung hat, Bakterien durchtreten zu lassen (Ficker, Klimenko u. a.). Tiere, bei denen im Experiment eine solche Durchlässigkeit des Darmes konstatiert wurde, mufsten nach dem Obduktionsbefund z. T. als ganz normal bezeichnet werden; und es blieb den Autoren weiter nichts übrig, als an mikroskopische Läsionen im Darm derselben zu glauben, wenn auch für das Kaninchen der Satz Geltung behalten sollte, dafs bei vollkommen gesunden erwachsenen Tieren die unverletzte Darmwand für Mikroorganismen stets undurchgängig ist.

darmwand des Meerschweinchens eine pathologische Erscheinung sein?[1])

Wenn ja, haben wir Anhaltspunkte, irgend einen Stoff für die Ursache eines solchen pathologischen Vorganges halten zu können? Da mufs ich auf gewisse Erscheinungen aufmerksam machen, die mir bei den Fütterungen mit den verschiedenen Heilseris aufserordentlich auffielen.

Während das hämolytische Serum, die Milch, das Eierklar von den jungen Meerschweinchen gerne und ohne vieles Sträuben geschluckt wurde, nahmen sie gerade die Heilsera mit grofsem Widerwillen. Ich gehe sicherlich nicht fehl, wenn ich als Ursache den zur Konservierung zugesetzten Karbolsäuregehalt beschuldige. Dennoch blieb den Tierchen nichts anderes übrig, als die ins Maul getropfte Flüssigkeit zu schlucken. Ein Würgen oder Erbrechen findet ja, wie auch kürzlich Emmerich betont hat, beim Meerschweinchen nicht statt. Ich erlebte nun regelmäfsig (und habe nie versäumt, meinen Mitarbeitern am Institut dies zu demonstrieren) nach der Verfütterung der karbolsäurehaltigen Sera eine eigenartige Krankheitserscheinung bei den gefütterten Tierchen. Wenige Minuten nach der Eingabe des Serums legten sie sich platt auf den Bauch und machten eigentümliche scharrende Bewegungen mit den Hinterbeinen (es waren nicht etwa klonische Krämpfe): man hatte völlig den Eindruck, als ob die Tiere an Koliken litten, und durch diese Bewegungen sich Erleichterung schaffen wollten. Dabei hatten die Tierchen öfters kühle Ohren, also Zustände, die etwas an Kollaps erinnern. Dafs es sich nicht um Aspirationserscheinungen gehandelt haben kann, geht daraus hervor, dafs ich bei den regelmäfsig vorgenommenen Obduktionen oft gar keine Veränderung in den Lungen sah; wenn ich pneumonische Herdchen fand, so waren sie nicht zahlreicher und umfangreicher als bei Verfütterung

1) Diese Frage gewinnt um so mehr Berechtigung, wenn man — wie Polano — aus der Ähnlichkeit des placentaren Zotten- und Darmepithels Ähnlichkeiten in ihrem physiologischen (und natürlich auch pathologischen) Verhalten schliefst.

anderer Körper.[1]) Auch erholten sich die Tiere ziemlich rasch wieder. Wenn ich die Tötung verhältnismäfsig schnell nach der Verfütterung vornahm, so zeigten sich die Mägen noch prall angefüllt von Flüssigkeit, also waren sicher Störungen in der motorischen Funktion des Organs vorhanden. Bei Verfütterung anderer Flüssigkeiten dagegen war die Entleerung des Magens eine viel schnellere. Dafs ich Kontrollversuche anstellte mit Normalserum allein und mit Normalserum, dem eine entsprechende Karbolsäuremenge beigemengt war, ist wohl selbstverständlich. Es zeigte sich, dafs wirklich die Karbolsäure es war, welche die geschilderten klinischen Erscheinungen verursachte. Ich glaubte zunächst, vielleicht auch ein pathologisches Substrat derselben durch die anatomische Untersuchung der Mägen finden zu können. Makroskopisch zeigte sich nichts, bei der mikroskopischen Durchforschung vieler Serien meinte ich in der Tat anfangs Epithelveränderungen zu sehen. Als ich aber die empfindlichen Mägen vor der Fixierung auf Kork aufspannte und dadurch jede Berührung mit der Glaswand vermied, konnte ich keine Unterschiede mehr finden zwischen denen, die karbolsäurehaltige Medien enthalten hatten und den anderen.

Ich bin nach dem Dargelegten überzeugt, dafs die Karbolsäure vorübergehende Vergiftungserscheinungen bei den jungen[2]) mit Heilseris gefütterten Meerschweinchen erregt. Es liegt nahe, daran zu denken, dafs durch diese Erscheinungen Veränderungen gesetzt werden, die den Durchtritt des Antitoxins durch die Magendarmwand begünstigen. Behaupten möchte ich es nicht, denn es fehlt an den sicheren Beweisen; aber ich mufs gestehen, dafs ich Versuche mit antitoxischen Seris, denen kein Konservierungsmittel beigesetzt ist, für recht wünschenswert hielte. (Dafs auch

---

1) Absolut lassen sich bei dem Einfliefsen in das Maul gelegentliche Aspirationsherdchen nicht vermeiden. Diese kleine Fehlerquelle (vgl. hierzu Fickers zweite Arbeit), welche meine Technik mit sich bringt, ist aber gewifs annehmbarer als diejenige, welche bei jeder anderen Art von Fütterung (durch Sonde beispielsweise) infolge der nicht zu umgehenden Epithelverletzungen entstehen.

2) Meinen Versuchen am alten Meerschweinchen nach treten bei diesen die genannten Vergiftungserscheinungen nicht auf.

die anderen Autoren gleich mir mit konservierten Seris gearbeitet haben, hat alle Wahrscheinlichkeit für sich.)

Die besondere Ausnahmestellung, die der Antitoxinübergang bei dem für die nativen Eiweifskörper sonst undurchlässigen Meerschweinchen-Intestinum einnimmt, verdiente gewifs der Aufklärung. Bei den anderen Tieren, den Hunden, Kaninchen, Kätzchen, Zickeln usw. scheinen nach den öfters zitierten Untersuchungen geänderte physiologische Verhältnisse vorzuliegen. Diese können kaum in anderen vitalen Vorgängen zu suchen sein als in denen der Magen- und Darmsaftsekretion[1]).

Besonders Gmelin hat in zwei Arbeiten gezeigt, dafs bei jungen Hunden der Magensaft in den ersten Wochen noch eine recht ungenügende Zusammensetzung hat. Gegenüber Cohnheim und Soetbeer, die psychischen Magensaft von saurer Reaktion fanden, betont er neuerdings, dafs diese Autoren dadurch getäuscht worden seien, dafs sie den Magensaft mit Nélaton- und Gummikathetern aspirierten, diese Katheter aber eine Säure enthalten, welche die Günzburgsche Probe positiv verlaufen läfst. Gmelin hält nach seinen erneuten Versuchen daran fest, dafs in den ersten Wochen sich Milchsäure im Magen des Hundes finde, aber keine Salzsäure[2]). Seiffert betont in seinem Milchwerk das Fehlen der Pepsinbildung beim Neugeborenen. Dafs bei so ungenügenden Sekretionsverhältnissen kleine Mengen eingeführter Eiweifskörper der Denaturierung entgehen und somit unverändert zur Resorption gelangen können, ist leicht verständlich.

Ob aber die Gmelinschen und die anderen Untersuchungen für das Meerschweinchen zutreffen, mag füglich bezweifelt werden. Das Meerschweinchen verhält sich in seinen ersten Lebenstagen ganz anders wie unsere übrigen Laboratoriumstiere. Es ist bereits reich behaart, selbständig, frifst

---

1) Auf etwaige anatomische Gründe, die bei den Neugebornen den Eiweifs- und Bakterienübertritt verursachen könnten (Disse), komme ich im Anhang II zurück.

2) Über die Salzsäure-Sekretion beim Menschen habe ich bereits in der Einleitung ausführlicher gesprochen.

vom ersten Lebenstag an Gras, Heu und Rüben, wie ich mich bei vielen Sektionen überzeugen konnte, und es vermag, ganz früh von der Mutter getrennt, ohne deren wärmeverleihenden Schutz und ohne die Muttermilch zu gedeihen. Wie anders beispielsweise die Maus oder das Kaninchen. Sie sind blind, fast unbehaart, völlig hilflos und bleiben nur, wenn sie an der Mutter saugen können, am Leben.

Die Ausnahmestellung, die ich für das Meerschweinchen bezüglich seines Intestinaltraktus nachgewiesen habe, ist mit dem eben Gesagten auch wohl begründet.

Aber diese Ausnahmestellung lehrt uns auch, wie sehr vorsichtig wir sein müssen, wenn wir von unseren Tierexperimenten auf den Menschen zurückschliefsen wollen. —

Aus allen unseren Versuchen am Corpus vile des Tieres wollen wir ja in letzter Instanz nur Lehren ziehen für das Verständnis physiologischer und pathologischer Vorgänge beim Menschen.

Was lehren nun die vorliegenden Untersuchungen für den Menschen? Ein absolutes Urteil, inwieweit die am Meerschweinchen erzielten Resultate auf den Menschen übertragen werden können, wird sich nicht fällen lassen. Denn nachdem sich bei zwei verwandtschaftlich so nahestehenden Tieren wie Meerschweinchen und Kaninchen so differente Verhältnisse des Intestinaltraktes ergeben haben, wird man eigentlich der Ansicht sein müssen, dafs Rückschlüsse auf den phylogenetisch so weit entfernten Menschen überhaupt unmöglich sind. Jedenfalls liegt der Sachverhalt nicht so einfach, wie Römer es für den plazentaren Antitoxinübergang annimmt, dafs dieser um so eher zu erwarten sei, je weiter ein Tier stammesgeschichtlich von dem antitoxinliefernden Individuum entfernt ist. Der Beweis hierfür ist eben der tiefgreifende Unterschied zwischen Meerschweinchen und Kaninchen. Es werden andere Verhältnisse in Betracht kommen, und zwar wird es wohl hauptsächlich die Selbständigkeit des Magendarmkanals sein, welche ausschlaggebend ist für Resorptionsmöglichkeit oder -Unmöglichkeit der nativen Eiweifse.

Der menschliche Säugling gedeiht — wie ja gerade wir Kinderärzte immer wieder betonen müssen — am besten an der Mutterbrust, aber wir sehen nicht selten, dafs bei der künstlichen Ernährung mit Kuhmilch, ja sogar bei einer ganz unzweckmäfsigen Ernährung, welche derjenigen der Erwachsenen ähnelt, Kinder vorwärts kommen und nicht erkranken. Dies beruht offenbar darauf, dafs eben dem Magen des menschlichen Säuglings schon eine gewisse Stärke in der zur Assimilation notwendigen Denaturierung des artfremden Eiweifses zukommt. Aus diesem Grunde neige ich dazu, anzunehmen, dafs die Verhältnisse des Intestinaltraktes beim Menschen mehr denen des bei der Geburt unabhängigen Meerschweinchens ähneln als denen des hilflosen Kaninchens. Eine gewisse Stütze findet diese Anschauung auch durch die Übereinstimmung der experimentellen Resultate beim Meerschweinchen und Menschen, soweit Versuche der intra- und extrauterinen Antitoxin-Übertragung vorliegen.

Ich will mich indes nicht mit zu grofser Bestimmtheit hierüber aussprechen. Meine Versuche, die eine solche Spezialstellung unseres bevorzugtesten Laboratoriumstieres ergeben haben, mahnen vielmehr zur Vorsicht und zu weiser Beschränkung bei der Verallgemeinerung der am Tierkörper erhaltenen Resultate.

Einen einzigen Punkt der Behringschen Anschauungen mufs ich noch kurz berühren, nämlich die rein physikalische Vorstellung, dafs die Schleimhäute der Erwachsenen als dialysierende Membranen fungieren, die der Jungen hingegen wie grofsporige Filter sich verhalten.

Schon Brücke hat betont, und nach ihm haben Voit und Bauer es wiederum ausgesprochen, dafs die Aufnahme der Stoffe in den Darm nicht ausschliefslich, ja nicht einmal vorzüglich durch Osmose bewirkt wird, sonst könnten Magen und Dünndarm nicht nacheinander Stunden leer sein, sondern würden schliefslich eine Flüssigkeit von der Zusammensetzung des Blutserums enthalten, die dann regelmäfsig mit dem Kot abgehen müfste. Auch Neumeister konstatiert in seinem Lehrbuch der phys. Chemie, dafs die physikalische Auffassung der Resorption als einer einfachen Diffusionserscheinung gänzlich verlassen

wurde. »Die Aufnahme der Nahrungsstoffe seitens der Darmwand scheint vielmehr in der Hauptsache durch eigentümliche vitale Vorgänge in den Zellen der Darmschleimhaut zu geschehen (Hoppe-Seyler), welche in letzter Instanz auf chemische Affinitäten zurückgeführt werden müssen (R. Heidenhain).« »Dafs bei der Resorption die Osmose nicht das Wesentliche ist, geht schon daraus hervor, dafs sogar ungelöste Substanzen, wie die Fetttröpfchen, zur Aufsaugung gelangen. Ferner ist durch eingehende Versuche festgestellt, dafs nicht einmal das Wasser, sowie die Salze bei ihrem Verschwinden aus dem Darmkanale den Diffusionsgesetzen folgen.«

Diesen Anschauungen der Physiologen, die uns freilich auch nicht völlig befriedigen können, da sie eine letzte Erklärung des »Wie und Was« der vitalen Vorgänge in den Zellen nicht geben — verleihen unsere Befunde am Intestinaltrakt neugeborener Meerschweinchen eine wertvolle Stütze. Obwohl grob anatomisch und mikroskopisch von gleichem Bau wie der Magendarmkanal anderer Tiere, unterscheidet er sich in seinem Verhalten den genuinen Eiweifskörpern und Bakterien gegenüber so aufserordentlich von diesem. Da kann also von physikalischen Gründen keine Rede sein, wir müssen vielmehr nach solchen physiologischer Natur suchen, und diese werden wir vermutlich ebenso in Verschiedenheiten des Sekretes der Magendarmdrüsen und in Unterschieden ihrer vitalen Zelltätigkeit bei den verschiedenen Spezies finden, wie sie für das neugeborene resp. ältere Tier sich bereits ergeben haben.

Anhang I.

Toxinverfütterung.

Bei den vielen Fütterungsversuchen mit Antitoxinen lag es nahe, auch die Toxine selbst zum gleichen Zweck mit heranzuziehen, wenngleich sie wohl keine genuinen Eiweifskörper sind.

Oppenheimer fafst den Stand unserer heutigen Kenntnisse über sie zusammen, indem er sie als hochmolekulare Körper

bezeichnet, den Eiweifsstoffen wahrscheinlich verwandt, mit ihnen in gewissen Eigenschaften korrespondierend, besonders nahestehend aber den ebenfalls in ihrer Konstitution noch völlig rätselhaften Fermenten. Den letzteren sind sie auch in ihrer Diffusibilität nahe verwandt. Insbesondere ist für sie charakteristisch, dafs sie leicht durch Dünndarm hindurch diffundieren (Chassin und Moussu).

Aus diesen Gründen gebe ich die Versuche nur anhangsweise.

Zwei Experimente mit dem Paltaufschen Diphtheriegift (Dos. let. 0,02; L + 0,45) verliefen völlig negativ. Das eine Neugeborene (H IX, 120 g schwer, $1^1/_2$ Tag alt) erhielt 0,75 ccm, das zweite (Ji I, 60 g schwer, $3^1/_2$ Tag alt) 3,75 ccm des Giftes, also Dosen, welche bei der Einspritzung ca. 40 resp. 190 Meerschweinchen von 250 g getötet hätten. Sie blieben ganz gesund. Die Obduktion am 4. resp. 6. Tag nach der Fütterung ergab vollkommen normale Verhältnisse. Wegen Mangels an Gift habe ich diese Versuche nicht fortsetzen können.

Mit dem Paltaufschen Tetanus-Toxin, von dem 1 g bei der ersten Prüfung 7 500 000 g Mausgewicht tötete, sind die folgenden Fütterungen angestellt.

Bei neugeborenen Mäusen erhielt ich kein Resultat. Es gelang wohl, ihnen einen Tropfen einer konzentrierten Giftlösung ins Maul zu bringen, aber die Mausmutter frafs die berührten Jungen kurz darnach auf.

Von 8 Fütterungsversuchen an neugeborenen Meerschweinchen hatten 7 entweder ein negatives oder ein zweideutiges Resultat. Bei einigen Versuchsreihen traten nämlich bei den mit dem zu prüfenden Meerschweinchen-Serum injizierten Mäusen vorübergehende Erkrankungen, ja einzelne Todesfälle auf — aber nie waren irgendwie ausgeprägte Krampferscheinungen zu beobachten.

Bei dem achten mit Tetanustoxin gefütterten Jungen dagegen liefs sich ein Übertritt des Giftes ins Blut nachweisen.

15. XII. 1904. Junges Gg II, 65 g schwer, $1^1/_2$ Tage alt, erhält per os 5 ccm einer wenige Tage alten Tetanusgiftlösung, demnach eine Dosis, die bei der Injektion für 275 000 g Mausgewicht tödlich war.

Entblutung 3 Stunden nach der letzten Fütterung.

Prüfung (17. XII. 04):

Versuchstier	Gewicht	Injizierte Dosis	Verlauf
Ms 119	15 g	0,02 ccm Serum Gg II	18. XII. sehr mobil; bis 25. XII. stets mobil geblieben. An diesem Tag Beobachtung abgebrochen.
Ms 120	15 g	0,03 ccm Serum Gg II	bis 25. XII. stets mobil geblieben. An diesem Tag Beobachtung abgebrochen.
Ms 121	17 g	0,05 ccm Serum Gg II	18. XII. } sehr mobil 19. XII. } 20. XII. ziemlich mobil 21. XII. Mobilität etwas beeinträchtigt 22. XII. Ebenso; geht breitbeinig 23. XII. Geht breitbeinig, Streckkrampf angedeutet 24. XII. Ebenso 25. XII. Noch breitbeinig, aber wieder beweglicher 26. XII. Ziemlich beweglich Bis 15. I. 05 beobachtet. Erscheinungen nach und nach langsam zurückgegangen.
Ms 122	15 g	0,1 ccm Serum Gg II	18. XII. } sehr mobil 19. XII. } 20. XII. Ziemlich mobil 21. XII. Geht mit sehr breiten Hinterbeinen 22. XII. Linkes Hinterbein zeigt schwachen Streckkrampf 23. XII. Mäfsiger Streckkrampf 24. XII. Ebenso. Maus kann sich, auf den Rücken gelegt, nur schwer umdrehen 25. XII. Wieder beweglicher 26. XII. Ziemlich beweglich Bis 15. I. 05 beobachtet. Bis dahin alle Erscheinungen langsam zurückgegangen.
Ms 123	15 g	0,15 ccm Serum Gg II	18. XII. } sehr mobil 19. XII. } 20. XII. ziemlich mobil 21. XII. Geht mit breiten Hinterbeinen 22. XII. Linkes Hinterbein zeigt etwas Streckkrampf 23. XII. Streckkrampf sehr deutlich. Sehr erschwerte Mobilität 24. XII. Mittags sterbend. Die Hinterbeine in starkem Streckkrampf Obduktion: Sehr grofse Milz.

Ich glaube nicht, dafs man hier daran zweifeln kann, dafs die Erkrankung resp. Tod der Versuchstiere durch Tetanusgift hervorgerufen wurde. Diese Feststellung ist deshalb interessant, weil man bisher annahm, dafs Toxine vom normalen Intestinaltraktus nicht resorbiert werden können.

Nencki und Schoumow-Simanowski fanden an erwachsenen Tieren, dafs nur bei Verfütterung von mehr als 100000fach letalen Dosen schliefslich Vergiftungserscheinungen auftreten.

Während Ransom annahm, dafs das aufgenommene Tetanustoxin sich unverändert im Kote wiederfinde, glauben Nencki und seine Mitarbeiter, sowie Repin und Carrière, dafs die Bakteriengifte schnell nach der Einführung in den Magendarmkanal zerstört werden, wobei die peptischen und tryptischen Fermente scheinbar eine viel bedeutendere Rolle spielen als die Säure.

Von grofsem Interesse ist die kürzlich durch Aladár Schütz an der Breslauer Kinderklinik gemachte Feststellung, dafs die Eigenschaft des Magensaftes, Diphtherietoxin zu entgiften, bei Säuglingen individuell verschieden und unabhängig von Alter, Ernährung und Ernährungszustand des Kindes ist. Solche individuelle Verschiedenheiten geben vielleicht auch die Erklärung, weshalb nur ein sicher positiver Fütterungsversuch den übrigen negativen resp. zweifelhaften gegenüber steht.

In neuerer Zeit hat auch Schmidlechner den Übergang der Toxine von der Mutter auf die Frucht experimentell festgestellt. Ich glaube aber, dafs gerade bei den Bakteriengiften ein Vergleich zwischen plazentarem und intestinalem Übergang nicht angebracht sein dürfte, weil eben die Toxine (ich erinnere hier an v. Behrings Deutung des Ransomschen Fohlenversuches) wie die übrigen Organe so auch die Plazenta des vergifteten Muttertieres schädigen werden.

Anhang II.

Anatomische Untersuchungen der Mägen Neugeborener nach der Disseschen Methode.

von Behring hat die generell von ihm behauptete Durchlässigkeit des Magendarmkanales Neugeborner für genuine Eiweifse und Bakterien anfänglich zurückgeführt auf Unterbrechungen der Schleimschicht im Magen derselben. Er stützte sich dabei auf eine Veröffentlichung des Marburger Anatomen Disse aus dem Jahre 1903 und stellte, als diese, insbesondere von Benda angegriffen wurde, im 5. Heft seiner Beiträge zehn neuerdings von Prof. Disse redigierte Sätze auf, die im wesentlichen darin gipfelten, dafs bei neugeborenen Tieren (mit Ausnahme des Kaninchens) und Menschen keine ununterbrochene Schleimschicht der Magenepithelien vorhanden ist. Paul Reyher hat nach Untersuchungen aus der Berliner Universitätskinderklinik für den Menschen neuerdings im vollen Gegensatz zu Disse »eine lückenlose, das Gewebe vollständig vom Magenlumen trennende Schleimlage« nachweisen können, und zwar nicht nur für den Neugeborenen, sondern schon für den älteren Fötus. Er findet sich dabei in voller Übereinstimmung mit Benda, Toldt, Fischl, Schmidt und Sacerdotti.[1] Es dürfte deshalb vielleicht überflüssig erscheinen, meine Befunde am Meerschweinchen noch aufzuführen, um so mehr, als die letzten Veröffentlichungen der Marburger Schule von diesen anatomischen Unterschieden der Mägen neugeborener und älterer Individuen nicht mehr viel sprechen. Da ich aber eine sehr grofse Anzahl mikroskopischer Schnitte untersucht habe, und da ja aufserdem meine Experimente weitgehende Differenzen in der Durchlässigkeit des Intestinaltraktus Neugeborner bei verschiedenen Spezies ergeben haben, ist eine kurze Wiedergabe meiner Befunde wohl gerechtfertigt.

Ich habe den Disseschen Anforderungen gemäfs »viele gröfsere Schleimhautstücke an Schnittreihen« untersucht und habe mich in der Technik (Konservierung in Zenkerscher

1) Bezüglich der Literatur kann ich auf die eingehende Reyhersche Arbeit selbst verweisen.

Flüssigkeit, Bendasche Eisen-Hämotoxylin-, dann Säure-Rubin-Färbung) vollkommen nach seinen Angaben gerichtet.

Untersucht wurden:

1. Magen des 3 Tage alten Tieres n I, mit Axb gefüttert — ca. 2000 Schnitte von sämtlichen Gegenden des Organs.
2. Magen des 2 Tage alten Tieres p I, mit Axb gefüttert — über 600 Schnitte.
3. Magen des $2^1/_2$ Tage alten Tieres H VI[1]) — ca. 1000 Schnitte.
4. Magen des 3 Tage alten Tieres ϰ II[1]) — über 120 Schnitte.
5. Eine geringere Anzahl Schnitte von den Mägen der über 24 Stunden alten Tiere *o* I und *o* II, mit Tb gefüttert.

Ganz einheitlich ging aus allen diesen Untersuchungen hervor, dafs zwischen 24 Stunden und 3 Tagen nach der Geburt, einem Alter also, wo Antitoxine auch beim Meerschweinchen stets durch den Intestinaltrakt ins Blut gelangen, eine vollkommen lückenlose Schleimschicht die Epithelien des Magens nach seinem Lumen hin abschliefst. Allerdings zeigte sich die Dicke dieser Schicht an verschiedenen Stellen verschieden stark, aber ohne dafs auffallend grofse Unterschiede vorhanden waren.

Ich darf hier noch erwähnen, dafs sich die Schleimschicht auch sehr gut an Präparaten sehen liefs, die zur Erkennung der Milzbrandbazillen (bei n I und p I) mit Löfflers Methylenblau gefärbt und dann vor der Einbettung durch Alkohol geführt waren, der mit (aus vorher behandelten Disse-Präparaten ausgezogenem) Säure-Rubin versetzt war. Hier stellte sie sich zartrosa, aufserordentlich scharf abstechend von Methylenblau, dar.

Es ergab sich übrigens auch eine schwach rosa Tinktion der Schleimschicht, wenn nach der Ziehl-Neelsenschen Methode mit Karbolfuchsin und Methylenblau gefärbt worden war.

---

1) Diese beiden Jungen waren mit Diphtherie-Antitoxin gefüttert worden, ihr Serum hatte aber aus äufseren Gründen nicht zur Prüfung Verwendung finden können.

Literaturverzeichnis[1].

1. von Behring, Tuberkulosebekämpfung. Vortrag usw. Marburg, Elwertsche Verlagsbuchhandlung. 1903.
2. Römer, Untersuchungen über die intrauterine und extrauterine Antitoxinübertragung von der Mutter auf ihre Deszendenten. Berl. kl. W., B. 38, 1901, Nr. 46.
3. Flügge. Zur Bekämpfung der Tuberkulose. Dtsch. med. W., 1904, Nr. 8, S. 269.
4. Orth, Über einige Zeit- und Streitfragen aus dem Gebiete der Tuberkulose. Berl. kl. W., 1904, S. 256, 301, 355.
5. Albrecht, Über Tuberkulose-Infektion. Wochenschr. f. Tierheilkunde und Viehzucht, 1903, Nr. 40—42.
6. B. Fränkel, Diskussion zu von Behrings Vortrag (8). Ref. in Deutsche med. W., Nr. 6, S. 226.
7. A. Baginsky, Diskussion, ebenda.
8. von Behring, Phthisiogenese und Tuberkulosebekämpfung. Dtsch. med. W., 1904, Nr. 6, S. 193.
9. von Behring, Leitsätze betreffend die Phthisiogenese etc. Berl. kl. W., 1904, Nr. 6.
10. von Behring, Über alimentäre Tuberkuloseinfektionen im Säuglingsalter. Brauers Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. Bd. 3, H. 2, S. 88.
11. Biedert, Ernährungstherapie bei Krankheiten der Kinder. S.-A. aus dem Handbuch der Ernährungstherapie und Diätetik von Leyden-Klemperer, Leipzig. Thieme.
12. Langermann, Untersuchungen über den Bakteriengehalt von auf verschiedene Art und Weise zur Kinderernährung sterilisierter und verschiedentlich aufbewahrter Nahrung, zugleich mit den Ergebnissen über ihr Verhalten im Magen selbst. Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 35, 1893, Seite 88.
13. Hamburger, Über die Wirkung des Magensaftes auf pathogene Bakterien. Zentralbl. f. klin. Mediz., 1890, Nr. 24, S. 425.
14. Kijanowsky, Zur Frage über die antimikrobischen Eigenschaften des Magensaftes. Wratsch, 1890, Nr. 40, S. 917 (zit. n. Langermann).

1) Die Autoren sind in der Reihenfolge angeführt, die der Erwähnung der einschlägigen Arbeiten im Text entspricht.

15. Seiffert, Zur Ätiologie der akuten Verdauungsstörungen der Säuglinge. Jahrb. f. Kinderheilk. 1891, Bd. 32, H. 4.
16. Kohlbrugge, Die Autosterilisation des Dünndarmes und die Bedeutung des Cöcum. Zentralbl. f. Bakt. 1901, Bd. 29, S. 571.
17. Jundell, Das Vorkommen von Mikroorganismen im Dünndarm des Menschen. Arch. f. klin. Chir., Bd. 73, H. 4.
18. van Puteren, Über die Verdauung der Säugekinder in den ersten zwei Lebensmonaten. Arb. d. Ges. der Kinderärzte in St. Petersburg.
19. Leo und Escherich, Beiträge zur Pathogenese der bakteriellen Magen- und Darmerkrank. Vortrag, Heidelberger Naturforscher und Ärzte-Versammlung 1889.
20. Heubner, Über das Verhalten der Säuren während der Magenverdauung des Säuglings. Jahrb. f. Kinderheilk., 1891, Bd. 32, H. 4.
21. Müller, Zur Kenntnis des Verhaltens von Milch und Kasein zur Salzsäure. Jahrb. f. Kinderheilk., 1892, Bd. 34, H. 4.
22. Metschnikoff, Recherches sur le choléra et les vibrions. Annales de l'Inst. Pasteur, 1894, T. VIII, p. 257 u. 529.
23. von Behring, Tuberkuloseentstehung, Tuberkulosebekämpfung und Säuglingsernährung. Beiträge zur exp. Therapie, H. 8, Berlin 1904. Hirschwald.
24. Falck, Über das Verhalten von Infektionsstoffen im Verdauungskanale. Virch. Arch., Bd. 93, 1883, S. 177.
25. Chauveau, Application de la connaissance de l'infection à l'étude de la contagion de la phthise pulmonaire etc. Bulletin de l'acad. de méd. 1868, T. 33, Nr. 22.
26. Klebs, Über die Entstehung der Tuberkulose und ihre Verbreitung im Körper. Virch. Arch., Bd. 44, 1868, S. 278.
27. Parrot, Vortrag in der Société méd. des hôpitaux. Ref. in Gazette hebdom. de méd. et de chir. 1869, Nr. 16, p. 252 u. Nr. 23, p. 363.
28. Spina, Studien über Tuberkulose. Wien 1883.
29. Johne, Die Geschichte der Tuberkulose etc. D. Zeitschr. f. Tiermed. u. vgl. Path., Bd. 9, 1883, S. 1.
30. Biedert, Die Tuberkulose des Darms und des lymphatischen Apparats. Vortrag, gehalten auf der Naturforscherversammlung zu Freiburg und seither ausgearbeitet. Jahrb. f. Kinderheilk., N. F., Bd. 21, S. 158.
31. Wesener, Kritische und experimentelle Beiträge zur Lehre von der Fütterungstuberkulose. Habilit.-Schrift, Freiburg 1885.
32. Nebelthau, Beiträge zur Entstehung der Tuberkulose vom Darm aus. Kl. Jahrb., Bd. 11, H. 4, 1903, S. 533.
33. Kossel, Weber und Heufs, Vergleichende Untersuchungen über Tuberkelbazillen verschiedener Herkunft. Tuberkulose-Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte Berlin 1904, Springer.
34. Koch, Die Ätiologie der Tuberkulose. Berl. kl. W., 1882, Nr. 15.
35. Orth, Experimentelle Untersuchungen über Fütterungstuberkulose. Virch. Arch. 1879, Bd. 76, S. 217.

36 Semmer, Über Übertragungsversuche der Tuberkulose. Dorpater med. Zeitschr., Bd. 6, 1877, S. 346, zit. nach Wesener.
37. Bollinger, Über Impf- und Fütterungstuberkulose. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 1, S. 380, 1873.
38. Abrikosoff, Über die ersten anatomischen Veränderungen bei Lungenphthyse. Virch. Arch., Bd. 178, H. 2, S. 173.
39. Cornet, »Die Tuberkulose« in Nothnagels spezieller Pathologie und Therapie. Wien 1899, Hölder.
40. Ribbert, Über gleichzeitige primäre tuberkulöse Infektion durch Darm und Lunge. Dtsch. med. W., 1904, Nr. 28, S. 1017.
41. Tendeloo, Lymphogene retrograde Metastasen von Bakterien etc. Münchn. med. W. 1904, Nr. 35, S. 1537.
42. Tendeloo, Lymphogene retrograde Tuberkulose einiger Bauchorgane. Münchn. med. W., 1905, Nr. 21, S. 988.
43. Buttersack, Wie erfolgt die Infektion des Darmes? Ztschr. f. Tuberk. Bd. 1, 1900, S. 297 u. 388.
44. Baumgarten, Lehrbuch der patholog. Mykologie. Braunschweig 1890, Bruhn.
45. Dobroklonsky, De la pénétration des bacilles tuberculeux dans l'organisme à travers la muqueuse intestinale. A. de méd. exp. etc. 1890. p. 253.
46. Tchistovitsch, Contribution à l'etude de la tuberculose intestinale chez l'homme. Annales de l'Inst. Pasteur, 1889, Nr. 5, p. 209.
47. Oppel, Lehrbuch der vergl. mikr. Anatomie der Wirbeltiere. Jena, Gustav Fischer, III. Teil, 1900.
48. Schmidt, F. Th., Das follikuläre Drüsengewebe der Schleimhaut der Mundhöhle und des Schlundes bei dem Menschen und den Säugetieren. Zeitschrift f. wiss. Zoologie 1863, Bd. 13, S. 221.
49. Drews, Zellvermehrung in der Tonsilla palatina beim Erwachsenen. Arch. f. mikr. Anat. 1885, Bd. 24, S. 338.
50. Wassermann, Maximilian, Beitrag zur Kenntnis der Infektionswege bei Lungentuberkulose. Berl. kl. W. 1904, Nr. 48, S. 1242.
51. Ito, Untersuchungen über die im Rachen befindlichen Eingangspforten der Tuberkulose. Berl. kl. W., 1903, S. 27.
52. Starck, Der Zusammenhang von einfachen, chron. und tub. Halsdrüsenschwellungen mit kariösen Zähnen. Beitr. z. klin. Chir. 1896, Bd. 16, S. 61.
53. Körner, Über die Beziehungen der Erkrankungen der Zähne zu den chronischen Schwellungen der regionären Lymphdrüsen. Inaug.-Diss. Halle 1896.
54. Partsch, Erkrankungen der Zähne und der Lymphdrüsen. Odontol. Blätter 1899.
55. Westenhöffer, Über die Wege der tuberkulösen Infektion im kindlichen Körper. Berl. kl. W, 1904. S. 153 u. 191.
56. Kassowitz, Kinderkrankheiten im Alter der Zahnung. Wien. Deuticke, 1892.

57. Baumgarten, Über die Übertragbarkeit der Tuberkulose durch die Nahrung und über Abschwächung der pathogenen Wirkung der Tb durch Fäulnis. Zentralbl. f. klin. Med. 1884; Bd. 5, Nr. 2.
58. von Behring, Tuberkulose. Behrings Beiträge etc. H. 5, 1902. (S. 11).
59. Grawitz, Die Eingangspforten der Tuberkelbazillen und ihre Lokalisationen im Menschen. Dtsch. med. W., 1901, Nr. 41, S. 711.
60. Perez, Über das Verhältnis des Lymphdrüsensystems den Mikroorganismen gegenüber. Zentralbl. f. Bakt. 1898, Bd. 23, S. 404.
61. Schill und Fischer. Mitt. aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte, Bd. 2. S. 135, zit. nach Wesener.
62. Nicolas und Descos, Passage des bacilles tuberculeux, après ingestion, dans les chylifères et le canal thoracique. Zentralbl. f. Bakt. Referate, Bd. 32, 1903. S. 306 (Autoreferat).
63. Nicolas und Descos, Der gleiche Titel. Journ. de Physiol. et de Pathol. génér. 1902, T. 4, Nr. 5, p. 910.
64. Nicolas und Descos, Passage d. b. t., après injection, de l'intestin dans les chylifères etc. Comptes rend. de la Soc. de Biol. 1902, Nr. 26, p. 987.
65. Gessner, Ist von Behrings Tuberkulosetheorie vom rein klinischen Standpunkt aus begründet? Zentralbl. f. innere Med.. 1904, Nr. 31 u. 36.
66. Gessner, Über die paraportale Resorption bei Neugeborenen während der ersten Lebenstage. Münchn. med. W., 1904, Nr. 44, S. 1962.
67. von Behring, Kuhmilch als Säuglingsnahrung. Vortrag, gehalten am 17. II. 1905 in München. Kurzes Ref. in Münchn. med. W., 1905, Nr. 8, S. 386.
68. Römer, Tuberkelbazillenstämme. v. Behrings Beiträge, H. 6, 1903, (S. 53).
69. Marcantonio, Di alcune lesioni anatomiche prodotte da veleni tubercolari. Giorn. internaz. delle scienze mediche 1901, Bd. 23, S. 193.
70. Auclair, La sclérose pulmonaire d'origine tuberculeuse. Archives de méd. exp. et d'anat. path. 1900. T. 12. 1. Sér.
71. Burdon-Sanderson, Recent researches on tuberculosis. Edinburgh medical Journal, 1870, Bd. 15, S. 1.
72. Ruge, Einige Beiträge zur Lehre von der Tuberkulose. Inaug.-Diss. Berlin 1869.
73. Klein, The anatomy of the lymphatic system. The lung. London 1875.
74. Friedländer, Exp. Unters. übèr chron. Pneumonie und Lungenschwindsucht. Virch. Arch., Bd. 68, 1876.
75. Schottelius, Exp. Unters. über Wirkung inhalierter Substanzen. Virch. Arch., Bd. 73, 1878.
76. Frankenhäuser, Unters. über den Bau der Tracheobronchialschleimhaut. Inaug.-Diss. Dorpat. 1879 (71—76 zit. nach Arnold).
77. Arnold, Über das Vorkommen lymphatischen Gewebes in den Lungen. Virch. Arch. 1880, Bd. 80, H. 2, S. 315.
78. Lüders, Über das Vorkommen von subpleuralen Lymphdrüsen. Inaug.-Diss., Kiel 1892.
79. Ribbert, Über die Genese der Lungentuberkulose. Dtsch. med. W., 1902, Nr. 17, S. 301.

80. Sawada, Zur Kenntnis der hämatogenen Miliartuberkulose der Lungen. Dtsch. Arch. f. kl. Med., 1903, Bd. 76, S. 343.

81. Bartel, Die Infektionswege bei der Fütterungstuberkulose. Wiener kl. W., 1904, Nr. 15.

82. Bartel, Der gleiche Titel. Wiener kl. W.. 1905, Nr. 7.

83. Bartel und Spieler, Der Gang der natürlichen Tuberkuloseinfektion beim jungen Meerschweinchen. Wiener kl. W., 1905, Nr. 9.

87. Weichselbaum und Bartel, Zur Frage der Latenz der Tuberkulose. Wiener k. W., 1905, Nr. 10.

85. Bartel und Stein, Zur Biologie schwach virulenter Tuberkelbazillen. Zentralbl. f. Bakt. 1905, Bd. 38, H. 2—4.

86. Manfredi und Viola, Der Einfluſs der Lymphdrüsen bei der Erzeugung der Immunität gegen ansteckende Krankheiten. Ztschr. f. Hyg. 1899, Bd. 30, S. 64.

87. Jousset, L'inoscopie. Semaine médicale, 1903, 21. janvier.

88. Jousset, L'inoscopie. Arch. de méd. exp. et d'anat. pathol. 1903, Nr. 2, Mars.

89. Beitzke, Über Untersuchungen an Kindern in Rücksicht auf die von Behringsche Tuberkulose-Infektionstheorie. Berl. kl. W., 1905, Nr. 2, S. 33.

90. Zumstein, (zitiert bei Sawada, Nr. 80.)

91. Zangger, Über die Funktionen des Kolloidzustandes bei den Immunkörperreaktionen. Zusammenf. Übersicht. Zentralbl. f. Bakt. Referate, Bd. 36, Nr. 6 ff., S. 161 etc.

92. Métalnikoff, Über hämolyt. Serum durch Blutfütterung. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 29, 1901.

93. Sachs, Die Hämolysine und ihre Bedeutung für die Immunitätslehre. Sonderabdr. aus Lubarsch-Ostertags Ergebnissen etc. Wiesbaden, Bergmann 1902

94. Cantacuzène, Sur les variations quantitatives et qualitatives des globules rouges provoquées chez le lapin par les injections de sérum hémolytique. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1900, T. 14. S. 378.

95. Ascoli, Über den Mechanismus der Albuminurie durch Eiereiweiſs., Münchn. med. W., 1902, Nr. 10, S. 398.

96. Uhlenhuth, Neuer Beitrag zum spezifischen Nachweis von Eiereiweiſs auf biologischem Wege. Dtsch. med. W., 1900, Nr. 46, S. 734.

97. Michaelis und Oppenheimer, Über Immunität gegen Eiweiſskörper. Arch. f. Anat. u. Physiol., 1902, Suppl.-Bd., 2. Hälfte.

98. v. Behring, Säuglingsmilch, Woche, 1904, H. 2.

99. Gerber und Wieske, Flaschen-Pasteurisation im Groſsbetriebe (Schüttel-Pasteurisation). Molkerei-Zeitung, Separatabdruck (ohne Angabe von Jahreszahl und Nummer).

100. Hippius, Biologisches zur Milchpasteurisierung. Jahrb. f. Kinderheilk. III. F., Bd. 11, H. 2, S. 365.

101. Dieudonné, Schutzimpfung und Serumtherapie. Leipzig 1900, Barth. II. Aufl. (III. Aufl. 1903 unter d. Titel »Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie«).

102. L. Michaelis, Weitere Untersuchungen über Eiweifs-Präcipitine. Dtsch. med. W., 1904, Nr. 34, S. 1240.
103. Rostoski, Zur Kenntnis der Präzipitine. Verhandl. d. phys. med. Ges. zu Würzburg, 1902, Stuber, S. 15.
104. Neumeister, Lehrbuch der physiol. Chemie etc. Jena 1897. Fischer.
105. Gürber und Hallauer, Über Eiweifsausscheidung durch die Galle. Zeitschr. f. Biol., 1904, Bd. 45, S. 372.
106. Salkowski, Praktikum der physiol. u. pathol. Chemie. Berlin 1893. Hirschwald.
107. P. Th. Müller, Weitere Studien über die Fällung des Kaseins durch Lab und Laktoserum. Zentralbl. f. Bakt., 1902, Bd. 32, S. 521.
108. Hamburger, Arteigenheit und Assimilation, Leipzig u. Wien 1903, Deuticke (S. 44).
109. Obermeyer und Pick, Biologisch-chemische Studie über das Eierklar. Wien. klin. Rundschau, 1902, Nr. 15.
110. Moro, zitiert nach Hamburger (111).
111. Hamburger, Biologisches zur Säuglingsernährung. Wiener med. W., 1904, Nr. 5, S. 217.
112. Pawlow, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden 1898.
113. Hammarsten, Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. 7, S. 227; zitiert nach Czerny-Keller (119).
114. Söldner, Die Salze der Milch. Inaug.-Diss., Erlangen 1888.
115. Escherich, Beiträge zur Frage der künstlichen Ernährung. Jahrb. f. Kinderheilk., 1891, Bd. 32, S. 1.
116. Courant, Über die Reaktion der Kuh- und Frauenmilch. Inaug.-Diss., Breslau 1891.
117. Arthur und Pages, Arch. de physiol., 1890, Bd. 2, p. 331; zitiert n. Czerny-Keller (119).
118. Oppenheimer, Die Fermente. Leipzig 1900. Vogel.
119. Czerny und Keller, Des Kindes Ernährung. Ernährungsstörungen und Ernährungstherapie. Leipzig u. Wien 1901 u. folg. Jahre. Deuticke.
120. Schlofsmann, Über die Giftwirkung des artfremden Eiweifses in der Milch etc. Arch. f. Kinderheilk., 1905, Bd. 41, H. 1—2, S. 99.
121. Hamburger und Sperk, Biologische Untersuchungen über Eiweifsresorption vom Darm aus. Wiener klin. W., 1904, Nr. 23.
122. Moro, Biologische Beziehungen zwischen Milch und Serum. Vortrag. Hamburger Naturforscher- u. Ärzteversammlung 1901. (Verhandl. der Ges. f. Kinderheilkunde, Wiesbaden. Bergmann, 1902.)
123. Schlofsmann, Diskussion zu obigem Vortrag.
124. Moro, Über die Fermente der Milch. Jahrb. f. Kinderheilk., 1902, Bd. 56, S. 391.
125. Hamburger und Moro, Über eine neue Reaktion der Menschenmilch. Wiener klin. W., 1902, Nr. 5, S. 121.
126. Bernheim-Karrer, Untersuchungen über das Fibrinferment der Milch. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 31, 1902, Nr. 9.

127. Ganghofner und Langer, Über die Resorption genuiner Eiweifskörper im Magendarmkanal neugeborener Tiere und Säuglinge. Münchn. med. W., 1904, Nr. 34, S. 1497.

128. Ransom, Beschreibung des Fohlenversuchs durch v. Behring, zitiert bei Römer(2).

129. Polano, Experim. Beiträge zur Biologie der Schwangerschaft. Habil.-Schrift, Würzburg 1904, Stürtz.

130. Marx, Die Bestimmung kleinster Mengen Diphtherie-Antitoxins. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 36, S. 141.

131. Siegert, Referat der Salgeschen Arbeit (136) im Münchn. med. W., 1904.

132. Pharmazeutische Produkte der Farbwerke vorm. Meister Lucius & Brüning, 1903.

133. Römer, Zur Frage des physiol. Stoffaustausches zwischen Mutter und Fötus. Zeitschr. f. diätet. u. physik. Therapie, Bd. 8, H. 2, S. 97.

134. Polano, Der Antitoxinübergang von der Mutter auf das Kind. Ein Beitrag zur Physiologie der Placenta. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., Bd. 53, H. 3.

135. Römer, Weitere Studien zur Frage der intrauterinen und extrauterinen Antitoxinübertragung von der Mutter auf ihre Nachkommen. Behrings Beiträge etc., H. 8. Hirschwald, 1905.

136. Salge, Über den Durchtritt von Antitoxin durch die Darmwand des menschlichen Säuglings. Jahrb. f. Kinderheilk., III. F., Bd. 10, 1904, H. 1.

137. Salge, Immunisierung durch Milch. Jahrb. f. Kinderheilk., III. F., Bd. 11, 1905, H. 3.

138. Jakob, Über die Bedeutung der Lungeninfusionen für die Diagnose und Therapie der Lungentuberkulose. Dtsch. med. W., 1904, Nr. 26, S. 945 etc.

139. Ficker, Über die Keimdichte der normalen Schleimhaut des Intestinaltraktus. Arch. f. Hyg., 1905, Bd. 52, S. 179.

140. Klimenko, Durchgängigkeit der Darmwand für Mikroorganismen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskr., B. 48, S. 67.

141. Emmerich und Gemünd, Beiträge zur experim. Begründung der Pettenkoferschen lokalistischen Cholera- und Typhuslehre. Münchn. med. W., 1904, Nr. 25, S. 1089.

142. Ficker, Über die Aufnahme von Bakterien durch den Respirationsapparat. Arch. f. Hyg., 1905, Bd. 53, H. 1, S. 50.

143. Gmelin, Untersuchungen über die Magenverdauung neugeborener Hunde. Pflüg. Arch., Bd. 90, S. 591.

144. Gmelin, Zur Magensaftsekretion neugeborener Hunde. Pflüg. Arch., Bd. 103, S. 618.

145. Cohnheim und Soetbeer, Die Magensaftsekretion des Neugeborenen. Zeitschr. f. phys. Chem., Bd. 37, S. 467.

146. Seiffert, Die Versorgung der grofsen Städte mit Kindermilch. I. Teil, Leipzig 1904. Weigel (S. 84).

147. Voit und Bauer, Über die Aufsaugung im Dick- und Dünndarme. Zeitschr. f. Biol., 1869, Bd. 5, S. 536.
148. Hoppe-Seyler, Physiologische Chemie, 1877, Bd. 1, S. 348.
149. Heidenhain, Beiträge zur Histologie und Physiologie der Dünndarmschleimhaut. Pflügers Arch., 1888, Bd. 43, Suppl., S. 63.
150. Heidenhain, Neue Versuche über die Aufsaugung im Dünndarm. Pflügers Arch., 1894, Bd. 56, S. 584.
151. Oppenheimer, Toxine und Antitoxine. Jena 1904. Fischer.
152. Chassin et Moussu, Influence de la dialyse etc. Soc. Biol., 1900, Bd. 52, p. 694; zit. nach Oppenheimer.
153. Nencki und Schoumow-Simanowski, Die Entgiftung der Toxine durch die Verdauungssäfte. Zentralbl. f. Bakt., 1898, Bd. 23, S. 840.
154. Ransom, Das Schicksal des Tetanusgiftes nach seiner intestinalen Einverleibung. Dtsch. med. W., 1898, S. 117.
155a. Repin, Annales de l'Inst. Pasteur, 1895, Bd. 9, S. 517.
155b. Carrière, Soc. Biol., 1899, Bd. 51, S. 179, beide zitiert nach Oppenheimer.
156. Schütz, Zur Kenntnis der natürlichen Immunität des Kindes im ersten Lebensjahre. Jahrb. f. Kinderheilk., III. F., Bd. 11, S. 122.
157. Schmidlechner, Übergang der Toxine von der Mutter auf die Frucht. Ztschr. f. Geburtsh. u. Gynäk., Bd. 52, H. 3.
158. Disse, Untersuchungen über die Durchgängigkeit der jugendl. Darmwand für Tuberkelbazillen. Berl. kl. W., 1903, Bd. 40, S. 4.
159. Reyher, Über die Ausdehnung der Schleimbildung in den Magenepithelien des Menschen vor und nach der Geburt. Jahrb. f. Kinderheilk., III. F., Bd. 10, H. 1, S. 16.
160. Benda, Diskussionsbemerkung zum Vortrag Westenhöffers (55). Ref. Berl. kl. W., 1904, Nr. 9, S. 232.
161. Toldt, Die Entwicklung und Ausbildung der Drüsen des Magens. Sitzungsber. der k. k. Akad. d. Wissensch. math.-naturw. Kl., Bd. 82, S. 57.
162. Fischl, Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie des Säuglingsmagens. Zeitschr. f. Heilkunde, 1891, Bd. 12.
163. Schmidt, A., Unters. über das menschl. Magenepithel unter normalen und pathol. Verhältnissen. Virch. Arch., 1896, Bd. 143, S. 483.
164. Sacerdotti, Über die Entwicklung der Schleimzellen des Magendarmkanales. Intern. Monatsschr. f. Anat. u. Physiol., 1894, Bd. 11, S. 501.



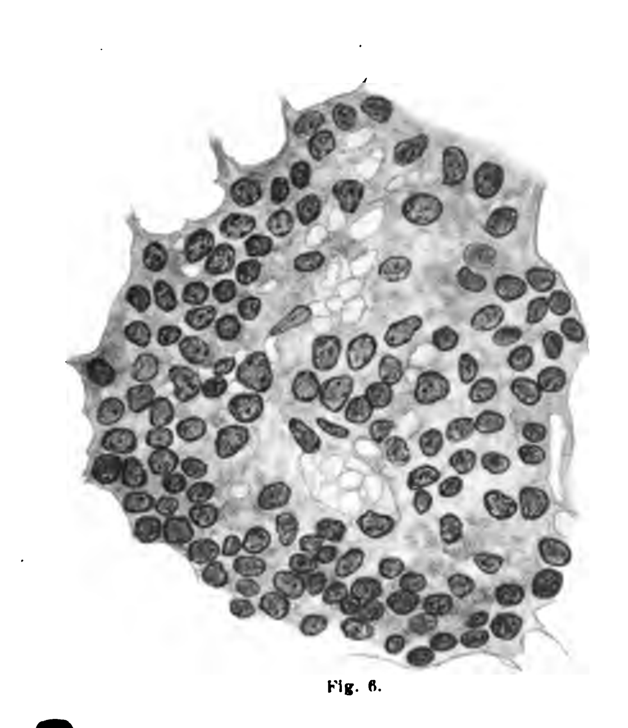


Fig. 6.

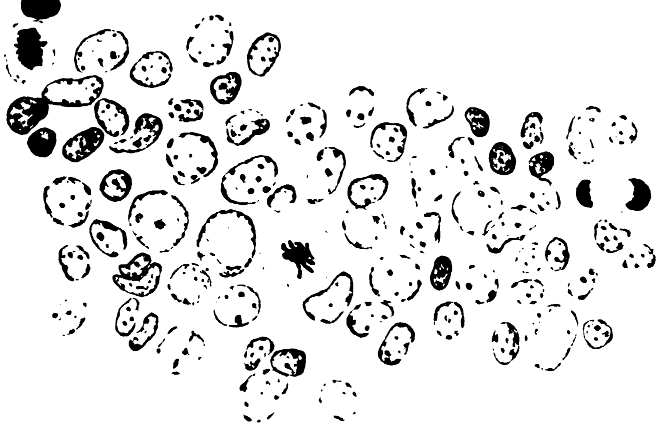


Fig. 7a.

Fig. 7b.

Verlag von R. Ol

Erklärung der auf der Tafel befindlichen Figuren:

Fig. 1. Typische Knötchenlunge (Meerschweinchen). Gröfse $^{1}/_{1}$ Kayserling-Präparat.

Fig. 2. Schnitt durch eine normale Lunge. Lupenvergröfserung 5 : 1.

Fig. 4. Der gleiche Schnitt. Stärkere Vergröfserung (Leitz Obj. 3, abgeschr. Okul. 1, gezeichnet in Objekttischhöhe).

Fig. 3. Schnitt durch eine Knötchenlunge. Lupenvergröfserung 7 : 1.

Fig. 5. Der gleiche Schnitt. Stärkere Vergröfserung (genau wie Fig. 4).

Fig. 6. Sehr grofses Lymphknötchen aus einer normalen Lunge. (Leitz, Öl-Immers. Okul. 1. T. 16. Bod.)

Fig. 7. Teil eines Knötchens aus einer typischen »Knötchenlunge« (gleiche Vergröfserung wie Fig. 6). Die Gröfse des ganzen Knötchens geht aus der beigegebenen Skizze hervor, in die der Ausschnitt mit Strichen eingezeichnet ist.

Lebhafte Kernteilungen; viele grofse, chromatinarme »aufgeblasene« Zellen.

Reagentien und Versuchsmethoden zum Studium der proteolytischen und gelatinolytischen Enzyme.

Von

Prof. Claudio Fermi.

(Hygienisches Institut der kgl. Universität Sassari [Sardinien].)

Übersicht der Arbeit.

I. Einleitung.

Das Fibrin[1]) als Reagens im Aufsuchen der proteolytischen Enzyme läfst in bezug auf die Empfindlichkeit und die Gewifsheit viel zu wünschen übrig. Wenn dasselbe auch dienen kann zur Konstatierung energischer Enzyme, welche besonders in der Anwesenheit von Säuren tätig sind, wie z. B. das Pepsin, so ist dies doch nicht der Fall bei den schwachen proteolytischen Enzymen, die ihre Tätigkeit besonders bei alkalischer Reaktion bekunden. Der gröfste Teil der sowohl im Tierreiche wie im Pflanzenreiche so stark verbreiteten gelatinolytischen Enzyme kann nicht immer mit Hilfe des Fibrins mit Gewifsheit nachgewiesen werden. Dasselbe kann man vom Trypsin selbst sagen, wenn es sich nur in Spuren befindet oder wenn seine Tätigkeit bedeutend geschwächt ist. Die beiden Kriterien, aus denen man schliefsen kann, ob ein proteolytisches Enzym auf das Fibrin eingewirkt hat, sind bekanntlich die Auflösung desselben und seine Verwandlung in Pepton. Nun geschieht es aber häufig, dafs einerseits das der Wirkung dieses Fermentes unterworfene Fibrin sich ganz und gar nicht auflöst oder nur höchst unvollständig und anderseits, dafs die Probe keine glaubwürdige Reaktion gibt.

Dafs das Fibrin kein sehr sicheres Reagens ist, geht übrigens auch deutlich aus den Ungewifsheiten und Widersprüchen hervor, auf die man in den zahlreichen Bearbeitungen dieser Frage stöfst, was ich selbst Gelegenheit hatte festzustellen. Von den übrigen Reagentien der Enzyme, wie vom gesottenen Eier-Eiweifs (Methode Mette), Kasein, Milch, Blutserum zu sprechen, halte ich für überflüssig; diese stehen, wie wir sehen werden, dem Fibrin selbst nach. Die Gelatine bildet hingegen ein aufsergewöhnlich empfindliches und sicheres Reagens, weil sie in Berührung mit einem gelatinolytischen Enzyme sich verflüssigt, wenn sie fest ist, und, wenn sie flüssig ist, nicht mehr erstarrt.[1])

1) La Gelatina come reagente m. Arch. per le scienze med. Vol. XVI, N. 8, 1892.

Obwohl meine drei alten Methoden, die proteolytischen Enzyme aufzusuchen, an Empfindlichkeit alle bisher bekannten übersteigen und zwar so, dafs man in der Lage ist, mit jener der festen Gelatineröhrchen mit Sicherheit das bis auf 1:40000 verdünnte Trypsin nachzuweisen und somit achtmal die Empfindlichkeit des Fibrins übertrifft, versuchte ich dennoch, sie zu verbessern und neue aufzusuchen.

II. Methode der festen Gelatineröhrchen.

a) Zubereitung der Gelatine. Man löst warm 2, 5, 10 oder 20 g[1]) reiner Gelatine (sog. goldene Gelatine) in 100 ccm einer wässerigen 1 ‰ Thymol- oder 5 ‰ Karbolsäurelösung auf.

Ein besonders anhaltendes Kochen der Gelatine ist stets zu vermeiden, da dieses die Erstarrungsfähigkeit derselben schwächt. Man erhält eine neutrale Gelatine, indem man sie neutralisiert, eine alkalische beim Hinzufügen von Soda (1—2 ‰) und eine saure, indem man Mineralsäuren zu 1—5 ‰ oder organische Säuren (5—10 ‰) hinzufügt.

b) Zubereitung und Gebrauch der Gelatineröhrchen. In kleinen Röhrchen von 5—6 mm Durchmesser verteilt man die Gelatine im Verhältnis von 1 ccm pro Röhrchen; man bringt sie in eine genaue vertikale Lage, innerhalb eines mit kaltem Wasser angefüllten Behälters, damit die Gelatine regelmäfsig erstarrt. Man bewahrt dann diese Röhrchen, umgekehrt, in einem Wasser enthaltenden Gefäfse, um das Austrocknen der Gelatine zu vermeiden.

Um eine Forschung anzustellen, verfahre man wie folgt:

1. Man nimmt aus dem Gefäfse die nötige Anzahl von Röhrchen.

2. Trocknet dieselben ab.

3. Versieht sie der Länge nach mit einem Papierstreifen, der genau die freie Oberfläche der Gelatine anzeigend, bis zum Boden des Röhrchens reicht. Dieser Streifen dient zum Aufzeichnen mit einer Feder und in regelmäfsigen Zwischenräumen, z. B. alle 24 Stunden der aufgelösten Gelatineschicht, wie auch des Datums und anderer notwendigen Bemerkungen.

---

1) Je nach der Temperatur, bei welcher man arbeitet.

4. Man giefst 0,5—1 ccm von der zu untersuchenden Flüssigkeit, die 5 ‰ Karbolsäure oder 1 ‰ Thymol enthält, in die Röhrchen, um zu vermeiden, dafs die Verflüssigung der Gelatine infolge der proteolytischen Enzyme, die sich aus den während des Versuches entwickelten Keimen absondern, vor sich gehe.

5. Die Proben hält man in einer gleichmäfsigen Temperatur, indem man sie in einen Thermostat auf 20—22° bringt, jedoch darf die Gelatinekonzentration nicht unter 2 % sein. Ist die Zimmertemperatur nicht unter 12° und glaubt man, dafs die täglichen Wechsel den Verlauf der Forschungen nicht stören können, so kann man sie auch aufserhalb des Thermostaten lassen. Sowohl in dem einen Falle wie im anderen vermeide man natürlich die Temperaturen, die den Verflüssigungspunkt der Gelatine in der gebrauchten Konzentration übersteigen.

6. Weder der zu untersuchenden Gelatine noch den Flüssigkeiten dürfen jene Substanzen (antiseptische oder andere) hinzugefügt werden, welche von selbst die Gelatine auflösen könnten, wie z. B. die Säuren und die Alkalien in gewissen Konzentrationen.

7. Man vermeide auch jene Substanzen, welche die Empfindlichkeit der Gelatine vermindern könnten, wie z. B. aus meinen Versuchen sich die Phosphorwolframsäure, das Sublimat, das Zinkchlorür, das Cadmiumchlorür, das Eisenchlorür, das Bleiacetat, das Kupferacetat, das Kupfersulfat, das Zinksulfat, das Alaun, das salpetersaure Wismuth, das hypermangansaure Kali, das Tannin, das Glyzerin usw. ergeben haben.

8. Es ist ratsam, die Flüssigkeiten, in denen man das Enzym aufsuchen will, zu filtrieren, wenn es möglich ist und sie nicht darunter leiden, denn die schwebenden Substanzen können, wenn sie auf die Gelatine präzipitieren, die Verflüssigung weniger regelmäfsig vor sich gehen lassen,

Die eingeführten Änderungen, um die Empfindlichkeit dieser Methode aufs äufserste zu treiben, beruhen auf:

A. Einflufs der Gelatinekonzentration,

B. Einflufs der Alkalien und der Temperatur,

C. Einfluſs der Steigerung des Kontaktes des Enzyms mit der Gelatine,

D. Einfluſs der Entfernung von Verdauungsprodukten, d. h. der verflüssigten Gelatine,

E. Einfluſs des Ruhezustandes oder der Bewegung der Enzyme enthaltenden Flüssigkeit.

A. Einfluſs der Gelatinekonzentration.

Um den Einfluſs der Gelatinekonzentration auf die Empfindlichkeit derselben zu studieren, goſs ich 1 ccm 1‰ Merksches Trypsin in Röhrchen, welche 3, 5, 10, 20, 30% Gelatine und 2% Natronkarbonat enthielten, und brachte die Probe in eine Temperatur von 20°.

Die erhaltenen Resultate befinden sich in folgender Tabelle:

Konzentration der Gelatine	Verflüssigte Gelatineschicht in							
	1 Tag	2 Tg.	3 Tg.	34 Tg.	37 Tg.	44 Tg.	46 Tg.	47 Tg.
	mm	mm	mm	mm	mm	mm	mm	mm
Gelatine 3% . .	3	6	10	—	—	—	—	—
Gelatine 5% . .	1	3	5	29	32	36	38	41
Gelatine 10% . .	0	2	4	20	22	25½	27½	29
Gelatine 20% . .	0	0	2	12	13	—	15½	17
Gelatine 30% . .	0	0	0	5	6	7	8	9

Resultat: Dieser Tabelle entnimmt man also:

1. Die 3proz. Gelatine zeigt sich in diesem Versuche zehnmal empfindlicher als die 30proz., dreimal empfindlicher als die 20proz. und zweimal empfindlicher als die 5proz.

2. Die 10proz. Gelatine zeigt sich zehnmal empfindlicher als die 30proz. und fast zweimal als die 20proz.

3. Die Empfindlichkeit der 20proz. Gelatine ist fast doppelt so stark als jene der 30proz.

Der hieraus folgende Schlufs ist, dafs die Empfindlichkeit der Gelatine in entgegengesetztem Verhältnisse zu ihrer Konzentration steht.

4. Aus diesem Versuche ergibt sich ebenfalls, dafs, bevor man das Vorhandensein eines gelatinolytischen Enzymes bei der Anwendung von 10—20 oder 30proz. Gelatine ausschliefst, man wohl tut, einige Tage abzuwarten. In der Tat zeigt diese Tabelle, dafs, während die 3proz. Gelatine innerhalb 24 Stunden schon 3 mm aufgelöst hatte, die 10proz. in derselben Zeit ein negatives Resultat gegeben, die 20proz. noch keine Spur von Verflüssigung nach 48 Stunden und die 30proz. nach 3 Tagen aufgewiesen hatten.

5. Die 30proz. Gelatine ist äufserst wenig empfindlich und ist daher von ähnlichen Forschungen auszuschliefsen; die 10proz. wie auch jene 20proz. kann man anwenden, wenn die Temperatur 25° übersteigt.

6. Die 5proz. und die 3proz. Gelatine sind hingegen die empfindlichsten unter den in diesen Versuchen angewendeten Konzentrationen.

B. Einflufs der Alkalien und der Temperatur.

Um die Empfindlichkeit der Gelatine in den Forschungen nach den gelatinolytischen Enzymen, d. h. um die Verflüssigungsfähigkeit zu vermehren, versuchte ich mehrere Substanzen, von denen am besten die Alkalien und besonders das kohlensaure Natron entsprachen.

Ich führe hier einige in dieser Beziehung angestellte Versuche an.

a) Kohlensaures Natron.

Versuch I.

Röhrchen von einem Kaliber von 6 mm, welche 1 ccm 5proz. flüssiger Gelatine enthielten, fügte ich verschiedene Quantitäten einer 20proz. kohlensaueren Natronlösung hinzu, um einen verschiedenen Prozentsatz zu haben; ich schüttelte die Röhrchen, liefs die Gelatine sich erstarren und gofs in dieselben 0,25 ccm 1‰ Trypsin.

Das erhaltene Resultat war:

Kohlensaueres Natron	Verflüssigte Schicht in Tagen		
	1	2	8
	mm	mm	mm
1,818 %	1	3	35
3,333 %	2	4	50
4,615 %	2	4	65
5,714 %	1,5	—	65
Kontrolle ohne Natron	0	1,5	17

Versuch II.

Ich wiederholte den Versuch und erhielt folgende Resultate:

Kohlensaueres Natron	Verflüssigte Schicht nach Tagen				
	1	2	3	12	36
	mm	mm	mm	mm	mm
0,95 %	0,5	2	3	8	20
1,818 %	1	2,5	3,5	9	21,5
3,333 %	0,75	2,5	3,5	9	20
4,615 %	0,5	2	3	9	26,5
5,714 %	0	2,75	3,5	9,5	20
6,666 %	0	2,5	3,5	9	20
Kontrolle ohne Natron	0	0,5	1,5	6,5	19

Resultat: Aus diesen zwei Versuchen ergibt sich, dafs die Gelatine, welche das kohlensaure Natron im Verhältnisse von 1—7 % besitzt, etwa drei- bis fünfmal so empfindlich ist als die Neutrale. Der Unterschied ist bedeutender am Anfange des Versuches (1. und 2. Tag) als in der Folge.

Versuch III.

b) Die Konzentration, der Alkaligehalt und die Temperaturhöhe, gleichzeitig an der Empfindlichkeit der Gelatine studiert.

Um den vorhergehenden Versuch zu wiederholen, und um gleichzeitig die verschiedenen Bedingungen zu studieren, die auf die Verflüssigungsfähigkeit der Gelatine einwirken, unternahm ich den Versuch auf folgende Weise.

Ich nahm Röhrchen von 30 cm Länge und von einem Kaliber von 6 mm, füllte sie mit Gelatine von verschiedener Konzentration und verschiedenem Alkaligehalt, nachdem diese erstarrt waren gofs ich in sämtliche Röhrchen 1 ccm Trypsin Merk zu 1 ‰.

Hieraufbrachte ich einen Teil der Röhrchen in 30°, einen anderen Teil in 20°, einen dritten Teil liefs ich in der Zimmertemperatur, welche zwischen 12—16° schwankte. Um sowohl das Verfliegen der Trypsinlösung als auch das Vertrocknen der Gelatine zu verhindern, verschlofs ich sämtliche Röhrchen mit Paraffin. Der luftdichte Verschlufs bietet noch den Vorteil, die Röhrchen notwendigenfalls ohne Gefahr umstürzen zu können. Man stürzt manchmal dieselben um, damit man besser die Grenze der aufgelösten Gelatineschicht wahrnehmen kann.

Alle sieben Tage die aufgelöste Gelatineschicht messend, erhielt ich die Resultate, die ich in nachfolgender Tabelle wiedergebe.

Konzentration und Sodagehalt der Gelatine und Versuchstemperatur			Gelatinemenge aufgelöst in Tagen											
			7	14	21	28	35	42	49	56	63	70	77	84
			mm	mm	mm	mm	mm	mm	mm	mm	mm	mm	mm	mm
Gelatine 30%	Soda 2%	auf 30°	10	16	24	36	49	51	60	68	74	80	—	—
		» 20°	4	7	9	12	14	16	18	20	21½	—	—	—
		R. 12—16°	—	—	1½	2½	—	4	—	6	7½	10	—	—
	neutr.	auf 30°	3	8	13	18	27	39	48	56	65	75	—	—
		» 20°	0	0	0	1	—	—	4	—	—	5	6	—
		R. 12—16°	0	0	0	0	0	0	0	0	0	½	—	—
Gelatine 20%	Soda 2%	auf 20°	7½	12	15	17	21	22½	27	28	31	33½	36	—
		R. 12—16°	0	2½	—	6	8	9½	11	—	14½	17½	20	—
	neutr.	auf 20°	—	5	10	14	16½	21	25	31	—	—	—	—
		R. 12—16°	½	1	2¼	5	—	—	4	—	7	8	9	—
Gelatine 10%	Soda 2%	12—16°	—	6	10	14	16½	18½	21½	23	26½	29½	33	—
	neutr.	auf 20°	11	21	24	29½	33½	39	44	48½	51½	55	59	—
		R. 12—16°	—	2½	3½	5	—	6½	7½	—	11	13½	15½	—
Gelatine 5%	Soda 2%	auf 20°	16	28	32½	37	41½	—	52	57½	60	64½	68	—
		R. 12—16°	—	9½	14½	17½	21	23½	27	30	34	38	42	—
	neutr.	auf 20°	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		R. 12—16°	—	—	14	19	24	28	32	37	45	—	—	—
Gelatine 3%	Soda 2%	t 20°	28	43	47	65	76½	79½	86½	92½	104	110	120	—
	» 2%	t 12—16°	—	18	25	30½	35	39½	43	47	53	58	63	—
	» 3%	t 12—16°	—	13	18½	23½	26½	29	32	35	40	43½	48	—
	» 4%	t 12—16°	—	12½	13½	24	27	32	34	36	38	43	49	—
	neutr.	auf 20°	32½	33½	57	60	72	76	78	84	90	95½	102	—
		R. 12—16°	—	5½	8½	14	17	20	23	26½	32	37	42	—
Gelatine 2½%	Soda 1%	t 12—16°	—	16	25	32	37½	42½	46	51	57½	62½	68	—
	» 2%	t 12—16°	—	5	10	19	25	31	37½	45	56	66	77	—
Gelatine 2%	Soda 1%	t 12—16°	—	12	20	27	32	36	41	46	52	57	64	—
	» 2%	t 12—16°	—	21	31	40	46	50	55	60	66	77	98	—

Dieser Tabelle entnehmen wir der Bequemlichkeit halber folgende Übersichtstabelle:

Konzentration der Gelatine	Vergleichsbasis	alkalisch 20°	alkalisch 14°	neutral 20°	neutral 14°
20 %	30 %	1 mal	1 mal	$9\frac{1}{2}$ mal	15 mal
10 %	30 %	3 »	8 »	10 »	25 »
5 %	30 %	3 »	9 »		
3 %	30 %	4 »	12 »	28 »	73 »
10 %	20 %		$1\frac{1}{2}$ »		1 »
5 %	20 %	1 »	$1\frac{1}{2}$ »		5 »
3 %	20 %	1 »	$3\frac{1}{2}$ »	4 »	4 »
5 %	10 %		$\frac{1}{8}$ »	1 »	2 »
3 %	10 %			1 »	$1\frac{1}{2}$ »

Gelatinekonzentration.

Temperatur	30%		20%		3%	
	alkalisch	neutral	alkalisch	neutral	alkalisch	neutral
Von 30°—20°	$1\frac{3}{4}$ mal	14 mal				
30°	12 »	149 »				
20°	3 »	9 »	$1\frac{3}{4}$ mal	$3\frac{1}{2}$ mal	1 mal	$3\frac{1}{2}$ mal

Resultat: Aus der vorstehenden Tabelle geht folgendes hervor:

1. Die Verflüssigungsfähigkeit der Gelatine steht in einem entgegengesetzten Verhältnisse zu ihrer Konzentration.

2. Die Verschiedenheit in der Verflüssigungsfähigkeit der verschiedenen Gelatinekonzentrationen sind gröſser bei der neutralen Gelatine als bei der alkalischen, ebenso beim Aufbewahren der Proben in einer Temperatur von 14° als in jener von 20°. Mit einem Worte, die in Rede stehende Verschiedenheit steigt mit der Verminderung der der Verflüssigungsfähigkeit der Gelatine günstigen Bedingungen.

Dieses zeigen deutlich folgende Aufgaben:

a) Die Verflüssigungsfähigkeit der Gelatine zu 20% ist doppelt so stark als die zu 30% bei der alkali-

schen Gelatine, während bei der neutralen Gelatine der Unterschied $9^1/_2$ ist bei 20° und 20mal bei 14°.

b) Die 10proz. Gelatine übertrifft die 30proz., und zwar dreimal bei 20° und achtmal bei 14°, wenn sie alkalisch ist; zehnmal hingegen bei 20°, und 25mal bei 14°, wenn sie neutral ist.

c) Die 5proz. Gelatine übertrifft jene zu 30% bei einer Temperatur von 20°, um dann auf 9 zu steigen bei 14° (alkalische Gelatine).

d) Die 3proz. Gelatine übertrifft jene zu 30%, wenn sie alkalisch ist, 4mal bei 20°, und 12mal bei 14°; ist sie neutral, 28mal bei 20° und 73mal bei 14°.

e) Die 10proz. Gelatine übertrifft jene zu 20%, wenn sie alkalisch ist 1mal bei 20° und $1^1/_2$ bei 14°, um dann mit der neutralen auf 5mal zu steigen bei 14° usw.

Wer den Unterschied in der Verflüssigungsfähigkeit in bezug auf die übrigen Konzentrationen sehen will, braucht nur die obenstehende Übersichtstabelle zu sehen.

3. Was den Einfluſs der Temperatur auf die Verflüssigungsfähigkeit der Gelatine in den verschiedenen Konzentrationen betrifft, so ergibt sich folgendes:

a) Der Unterschied in der Verflüssigungsfähigkeit bei 30°—20° ist $1^3/_4$mal für die 30proz. alkalische Gelatine, und 14mal für die neutrale bei 30°—14°; er steigt hingegen bis auf 12mal bei der alkalischen und auf 149mal bei der neutralen.

b) Von 20°—14° ist er für die 30proz. alkalische Gelatine 3mal und für die neutrale 9mal; bei der 30proz. Gelatine ist er $1^3/_4$mal für die alkalische und $3^1/_2$mal für die neutrale; bei ersterer bei 3% ist er 1mal für die alkalische und $3^1/_4$mal für die neutrale.

4. Auſserdem führen wir an, daſs die in Rede stehenden Unterschiede regelmäſsig abnehmen, je mehr sie sich vom Anfang des Versuches entfernen.

Einige Beispiele sind:

1. Der Unterschied zwischen der Gelatine zu 3% und jener alkalischen zu 30% ist bei 16° anfangs 8mal so grofs und fällt dann auf 5—3—2½ und kommt bis auf 2.

2. Der Unterschied zwischen der Gelatine zu 3% und der neutralen zu 20% ist bei 20° anfangs 10mal so grofs, um dann auf 6—3—2½—2 zu fallen.

3. Diese Schwankungen verlieren sich mit der Abnahme der Unterschiede in der Konzentration der Gelatine.

c) Einflufs des Ammoniakzusatzes.

Der Beweis, dafs das Ammoniak, besser als das kohlensaure Natron, das Serum und das Eiweifs den proteolytischen Enzymen gegenüber empfindlicher macht, bewog mich, dieses Alkali auch auf die Gelatine zu versuchen. Zu diesem Zwecke gofs ich 1 ccm Trypsin Merk 1:200000 in Röhrchen, die 1 ccm 3proz. mit Ammoniak alkalisierte Gelatine enthielten, und brachte sie in einen Thermostaten zu 20°.

Resultat: Der Kürze wegen die Tabelle unterlassend, sage ich nur, dafs die mit Ammoniak behandelte Gelatine verliert anstatt zu gewinnen, in bezug auf ihre Empfindlichkeit, denn während in den Kontrollröhrchen mit neutraler Gelatine nach zehn Tagen die Verflüssigung 10 mm erreichte, fanden sich in der Ammoniakgelatine zu 5—10—15—20—25—30—35—40% nur Spuren davon vor, nämlich 1 mm.

C. Über die Mittel, den Kontakt des Enzymes mit der Gelatine zu begünstigen.

Ein anderes Mittel, die Empfindlichkeit der Methode zu erhöhen, war das, den Kontakt des Trypsins mit der Gelatine zu begünstigen durch Konzentrierung der Enzymspuren auf letztere,

welche in der kleinen Menge (1 ccm) der in den Gelatineröhrchen enthaltenen Flüssigkeit vorhanden sind.

Zu diesem Zwecke suchte ich eine Substanz, welche die notwendigen Bedingungen besitzen konnte, nämlich ein feines, im Wasser unauflösbares Pulver, welches dem Trypsin nicht schaden und die Verflüssigungsfähigkeit der Gelatine nicht vermindern würde. Hätte dieses Pulver eine ausgeprägte Farbe gehabt, so würde es auch dazu gedient haben, die Umgrenzungen der aufgelösten Gelatineschicht sichtbarer zu machen. Unter den verschiedenen Substanzen fand ich das Kohlenpulver am geeignetsten. Nachfolgende in dieser Hinsicht vorgenommene Versuche zeigen deutlich die Wirksamkeit dieses Mittels.

Versuch.

In Röhrchen, welche 1 ccm Gelatine und 3 % Natron enthielten, wurde zuerst 1 ccm Trypsin Grübler 1 : 400 000 mit dem Zusatze von Karbolsäure zu 5 ‰, kohlensaures Natron 2 ‰, sodann von 0,05—0,1 bis 0,15 von den verschiedenen unten angegebenen, in 100 ccm destilliertem Wasser suspendierten Substanzen gegossen.

Die Proben wurden am 25. April gemacht und die Resultate am 25. Mai gesammelt.

Man stellte auch eine Kontrollprobe ohne Substanzen an.

Substanzen	Gelatine 3 %		
	0,05	0,1	0,15
1. Eisen	5	$2^1/_2$	$4^1/_2$
2. Eisenoxydhydrat	9	9	6
3. Antimonium	$7^1/_2$	$6^1/_2$	6
4. Zink	$5^1/_2$	4	$5^1/_2$
5. Zinkoxyd	5	$5^1/_2$	5
6. Basisch. Wismuthnitrat	$7^1/_4$	6	$4^1/_2$
7. Manganbioxyd	$6^1/_2$	$5^1/_2$	$4^1/_2$
8. Magnesiumkarbonat	11	$8^1/_2$	$8^1/_2$
9. Magnesiumoxyd	$13^1/_2$	10	9
10. Kohlensaurer Kalk	6	$5^1/_2$	$6^1/_2$
11. Schwefel	$8^1/_2$	$8^1/_2$	—
12. Ammoniumsulfat	7	$9^1/_2$	6
13. Berlinerblau	7	$4^1/_2$	$4^1/_2$
14. Phenolphtalein	6	$6^1/_2$	$5^1/_2$
15. Lackmus	$6^1/_2$	4	—
16. Reisstärke	7	$7^1/_2$	6
17. Knochenkohle	12	9	7
18. Trypsin allein	6	8	—

Resultat:

1. Die höchste Fluidifikation erlangte man in Gegenwart folgender Substanzen: Magnesiaoxyd, Knochenkohle, Magnesiumkarbonat, Eisenoxydhydrat, Schwefel, Ammoniumsulphat und Eiweifs.

2. Die geringste Fluidifikation ergab sich beim Vorhandensein von Zinkoxyd, Zink und Eisen.

3. Gewöhnlich zeigte sich die höchste Fluidifikation mit 0,05 ccm der verschiedenen Substanzen und die niedrigste mit 0,15 ccm, eine Mittelfluidifikation hatte man mit 0,1 ccm. Unter den verschiedenen versuchten Substanzen ist also die Kohle eine der geeignetsten, um das vorgesteckte Ziel erreichen zu können, d. h. um den Kontakt des Trypsin mit der Gelatine zu begünstigen und gleichzeitig die niedrigste Grenze der gelösten Gelatineschicht anzuzeigen.

Um die Wirksamkeit der Knochenkohle zu zeigen, lafse ich einige mit dieser Substanz unternommene Versuche folgen.

I. Versuch.

In zwei Röhrchen, welche 2 % Natrongelatine enthalten, giefse ich 1 ccm Trypsin Merk 1 : 300 000. Einem derselben nur fügte ich 1 mg fein pulverisierte Kohle bei und brachte die Probe in eine Temperatur von 20°. Die Messungen der aufgelösten Gelatineschicht ergaben die in folgender Tabelle wiedergegebenen Resultate:

Gelatine	Aufgelöste Schicht in			
	6 Tagen	9 Tagen	32 Tagen	46 Tagen
	mm	mm	mm	mm
Mit Kohle	1	3	3½	4
Ohne Kohle	0	0	0	0
Kohle ohne Trypsin	0	0	0	0

II. Versuch.

Ich wiederholte den Versuch mit Trypsin 1 : 300 000, indem ich nur die Gelatine wechselte und eine zu 2½ % anwendete.

Nachstehende Tabelle bringt die erhaltenen Resultate:

Gelatine	Aufgelöste Schicht in					
	8 Tg.	11 Tg.	28 Tg.	34 Tg.	37 Tg.	45 Tg.
	mm	mm	mm	mm	mm	mm
Mit Kohle	3	7	11½	10½	17	17
Ohne Kohle	0	0	0	0	0	0
Kohle ohne Trypsin	0	0	0	0	0	0

III. Versuch.

Ich wiederholte den Versuch mit $2\frac{1}{2}$% Gelatine mit 1% Natronzusatz und mit einer Trypsinlösung zu 1 : 500 000 und erzielte folgende Resultate:

Gelatine	Verflüssigte Schicht in	
	11 Tagen	45 Tagen
	mm	mm
Mit Kohle	1	$2\frac{1}{2}$
Ohne Kohle	0	0
Kohle ohne Trypsin	0	0

IV. Versuch.

Ich wiederholte den Versuch mit 2% Gelatine zu 1% Natron und mit Trypsin zu 1 : 400 000 und erlangte als Resultat:

Gelatine	Verflüssigte Schicht in		
	8 Tagen	11 Tagen	45 Tagen
	mm	mm	mm
Mit Kohle	$2\frac{1}{2}$	$2\frac{1}{2}$	$2\frac{1}{2}$
Ohne Kohle	0	0	0
Kohle ohne Trypsin	0	0	0

V. Versuch.

Ich wiederholte zum letzten Male den Versuch mit Trypsin 1 : 500 000, 3 proz. Gelatine mit 4% Natron, der Erfolg ist:

Gelatine	Verflüssigte Schicht in			
	20 Tagen	31 Tagen	35 Tagen	46 Tagen
	mm	mm	mm	mm
Mit Kohle	1	$1\frac{3}{4}$	2	5
Ohne Kohle	0	0	0	0
Kohle ohne Trypsin	0	0	0	0

Resultat: Aus diesen fünf Versuchen geht deutlich hervor, dafs die Gegenwart des Kohlenpulvers die Empfindlichkeit der Methode sehr vermehrt. In der Tat gelang es mir mit demselben das Trypsin in Auflösungen von aufsergewöhnlicher Verdünnung nachzuweisen, was man bisher nicht nur nicht erreicht, ja nicht einmal gehofft hatte. Vielleicht hervorzuheben ist noch die beständige Tatsache, dafs

wenn die Gelatine in den Röhrchen sich nicht verflüssigt, sie wieder aufschwillt und ihr Niveau um einige Millimeter zunimmt.

Endlich ist noch zu bemerken, dafs man oft wahrnehmen kann, wie in den mit sehr verdünnten Trypsinlösungen, wie z. B. von 1:300000 bis 1:500000 angestellten Versuchen die Verflüssigung nach 30—45 Tagen vollständig aufhört.

Der Gedanke, dafs der Einflufs des Kohlenpulvers bedeutend weniger klar wäre, wenn die Versuche mit starken Trypsinlösungen vorgenommen würden, lag auf der Hand. Die folgenden, obwohl wenig verschiedenen Versuche bestätigten diesen Verdacht.

I. Versuch.

In 100 g Gelatine zu 5% fügte ich 0,5 g Tierkohle, schüttelte das Ganze gut und verteilte es im Verhältnis zu 1 ccm in 5 mm weite Prouvetten, die schnell zur Erstarrung gebracht wurden, gofs in eine jede derselben 0,25 ccm Trypsin zu 1‰.

Nach 24 Stunden wurde die verflüssigte Gelatineschicht gemessen und folgendes Resultat erlangt:

Gelatine mit Kohle	3,5 mm
Gelatine ohne Kohle	2 »

II. Versuch.

Gelatine	Verflüssigte Schicht in		
	2 Tagen	4 Tagen	5 Tagen
	mm	mm	mm
Mit Kohle	7	9,5	11
Kontrolle ohne Kohle . . .	5	9	11

Resultat: Aus diesen Tabellen ergibt sich, dafs man wohl im Anfange der ersten 24—48 Stunden eine gröfsere Geschwindigkeit in der Verflüssigung der Kohlegelatine hat, vom 4. Tage an aber der Unterschied immer geringer wird, bis er endlich gänzlich verschwindet.

D. Einflufs des Entfernens der allmählich flüssig werdenden Gelatine auf die Geschwindigkeit der Gelatinolyse.

Um wenigstens ein teilweises Entfernen und eine Beseitigung der aufgelösten Gelatineschicht, welche die nachfolgende Verflüssigung hindern könnte, zu erlangen, verfuhr ich wie folgt:

Anstatt die Röhrchen mit der festen Gelatine und der Trypsinlösung in natürlicher Stellung aufrecht zu halten, kehrte ich dieselben um.

Dieses tat ich auf zwei verschiedene Weisen.

I. Versuch.

Röhrchen, die ganz genau bis an den Rand mit fester Gelatine zu 3—5—10—20—30 % angefüllt waren, wurden zusammen in einem kleinen graduierten Zylinder, der 5 ccm Trypsin Merk 1 ‰ enthielt, umgekehrt, so dafs die Gelatine in direkte Berührung mit dem Trypsin selbst kam.

Andere, ähnliche Röhrchen, die nur 1 ccm feste Gelatine und 1 ccm derselben Trypsinlösung Merk zu 1 ‰ enthielten, wurden gerade aufrecht gehalten. Alle einzelnen Proben wurden in einer Temperatur von 20° gehalten.

Die Resultate befinden sich in nachstehender Tabelle:

Gelatinekonzentration	Verflüssigte Schicht nach				
	gerade Röhrchen				umgekehrte Röhrchen
	24 Std.	48 Std.	72 Std.	96 Std.	96 Std.
Gelatine zu 3 %	3	6	9½	14	33
» » 5 %	½	3	5	8	13
» » 10 %	0	2	4	5½	7
» » 20 %	0	0	1	2	4
» » 30 %	0	0	0	0	½

Resultat: Die Geschwindigkeit der Gelatineverflüssigung ist somit zweimal gröfser in den umgekehrten Röhrchen als in jenen geraden.

Die in der beschriebenen Weise umgekehrten Röhrchen bieten aufserdem den Übelstand, dafs man sie nur einmal und zwar nur am Schlusse des Versuches messen kann; denn beim Herausziehen aus der Flüssigkeit, in der sie sich befinden, füllen sie sich mit Luft an, was, wenn man sie wieder in dieselbe hinein-

legen will, den Kontakt zwischen Gelatine und Trypsinlösung hindert.

Aus diesem Grunde stellte ich diesen zweiten Versuch an.

II. Versuch.

Nachdem ich, more solito, die Gelatineröhrchen zubereitet, gofs ich in dieselben, und gerade auf Trypsinlösung, flüssiges Paraffin.

Nachdem letzteres erstarrt war, brachte ich die Röhrchen, teils gerade, teils umgekehrt in eine Temperatur von 20°, nachdem ich mich versichert hatte, dafs keine Luftbläschen in den Röhrchen seien, und dafs der Kontakt zwischen Gelatine und Trypsinlösung aufs vollständigste erhalten sei, was nicht sehr leicht zu erlangen ist für die ganze Dauer des Versuches.

Lage der Röhrchen		Aufgelöste Schicht in								
		3 Tg.	6 Tg.	9 Tg.	12 Tg.	15 Tg.	18 Tg.	26 Tg.	29 Tg.	32 Tg.
Gelatine 2%	gerade	5	9	11	13	16½	18½	22		
	umgekehrt	8	12	15	18	20	23	33		
Gelatine 10%	gerade	3	5	7½	9½	10½	13	17	18	23½
	umgekehrt	3	7½	12	27	20	24	30		34
Gelatine 30%	gerade	0	0	0	0	0	2		3	4
	umgekehrt	¼	2½	3½	5	6	6½		8	10

Resultat: Die gröfsere Schnelligkeit der Verflüssigung der Gelatine in den umgekehrten Röhrchen schwankt derjenigen der geraden gegenüber vom ¼ bis zum Zehnfachen.

E. Über den Einflufs der Erneuerung des Kontaktes zwischen Enzym und Gelatine im Verlaufe der Glutinolyse.

Duclaux im II. Bd. (S. 619) seines Traktates schreibt in einer Kritik meiner Methode: »La plus grave des imperfections est que les deux milieux qui doivent agir l'un sur l'autre ne soient mis en contact que par une surface sur laquelle rien n'assure le renouvellement continué de l'action.«

Dieser Einwand, wenn er dem Anscheine nach von einer gewissen Bedeutung ist, fällt angesichts folgender Tatsachen und folgender Betrachtungen:

1. Besäfse der Mangel der angedeuteten Erneuerung des Kontaktes die ihm von Duclaux zugeschriebene Bedeutung, so müfste die Gelatinolyse nicht nur unregelmäfsig vor sich gehen, sondern nach kurzer Zeit sogar vollständig aufhören. Dies geschieht aber nicht.

Die Verflüssigung kann, wie wir tatsächlich in den zahlreichen vorhergehenden Versuchen gesehen haben, mit regelmäfsigen Schichten, auch 6—10 Monate fortdauern, was ein äufserst langer Zeitraum ist; denn bekanntlich verlieren die Enzyme in Gegenwart des Wassers sehr schnell ihre Fähigkeit.

2. Die Methode Mette (eine Abänderung der meinigen), die ebenfalls denselben Übelstand aufweisen sollte, wird allgemein beim Studium des Pepsins angewandt und dies, weil der obenerwähnte Übelstand von höchst geringer Bedeutung ist, da es sich immer darum handelt, vergleichende und unter denselben Bedingungen angestellte Proben vorzunehmen, nicht aber, um die absolute Menge des Albumins anzugeben, welches von einer gegebenen Enzymemenge verdaut werden kann. Anderseits ist vielleicht die Erneuerung des Kontaktes in einer gewöhnlichen künstlichen Verdauung vollständig garantiert, wo die Fibrinflocke, der Eiweifswürfel, das Muskelstück unbeweglich auf dem Boden der Flüssigkeit liegen, welche das Enzym enthält?

Welcher Unterschied besteht zwischen dem Eiweifswürfel auf dem Boden der besagten Flüssigkeit und dem Gelatinezylinder aufser einer gröfseren Kontaktoberfläche, welche der Eiweifswürfel dem Enzyme bietet? Übrigens hatte ich nicht schon viele Jahre vor Duclaux auf diesen Einwand über die Erneuerung des Kontaktes hingewiesen und in dieser Hinsicht folgende Forschungen angestellt?

Versuch.

Man bereitet zwei Gelatineröhrchen, deren jedes 10 ccm einer Trypsinlösung von 1 : 1000 enthält, eines derselben wird in Ruhe gelassen, durch die in dem anderen enthaltene Flüssigkeit wird ein Luftstrom geleitet.

Als Kontrolle wurde ein gleicher Luftstrom durch ein anderes Gelatineröhrchen, welches 10 ccm Karbolsäurelösung zu 1 % enthielt, geleitet. Nach 48 Stunden war das Resultat folgendes:

	Aufgelöste Gelatineschicht
Gelatineröhrchen mit 10 ccm Trypsin zu 1:1000, in Ruhe gelassen	1 mm
Gelatineröhrchen mit 10 ccm Trypsin zu 1:1000, durch welches ein Luftstrom geleitet worden war	2,5 mm
Gelatineröhrchen mit 10 ccm destilliertem Wasser, durch welches ein Luftstrom geleitet wurde	0

Man erreicht denselben Zweck, wenn man, anstatt die Luft durch die Flüssigkeit zu leiten, letztere durch häufiges Schütteln in Bewegung hält.

Resultat: Beim Bewegen der Flüssigkeit, welche die Enzyme enthält, kommen die Moleküle der Enzyme besser in Berührung mit der Gelatine und die Schnelligkeit der Gelatinolyse steigt.

F. Maximum der mit der Methode der festen Gelatineröhrchen erlangten Empfindlichkeit.

Im Besitze einer Reihe von Mitteln, die geeignet sind, die Empfindlichkeit der Gelatine in wirksamer Weise zu vermehren, durch Verminderung der Konzentration oder durch Empfindlichmachen derselben mittels kohlensauren Natrons oder durch Konzentrierung der Trypsinspuren auf ihrer Oberfläche wie auch durch Entfernung der aufgelösten Schicht, indem man die Röhrchen umkehrt usw., wollte ich nun feststellen, bis zu welcher Verdünnung das Trypsin noch nachweisbar sei.

Zu diesem Zwecke arbeitete ich mit dem Trypsin Grübler, (welches viel kräftiger ist als das von Merk) und zwar in Verdünnungen von 1 : 600 000—1 : 1000 000 und mit Gelatine zu 3proz. mit 2proz. Natron.

Dieser Versuch, welcher in derselben Weise wie die vorigen vorgenommen wurde, führte mich zu folgendem Resultate:

Grüblersche Trypsinlösung	Verflüss. Schicht in	
	11 Tagen	14 Tagen
1 : 600 000	11	16
1 : 700 000	5	10
1 : 800 000	3	8
1 : 900 000	2	6
1 : 1000 000	1	5

Resultat: Diese Tabelle zeigt, wie man mit der oben angegebenen Methode eine aufsergewöhnliche Empfindlichkeit erlangen kann, so dafs man in der Lage ist, ein sehr tätiges Trypsin in einer Verdünnung bis zu 1:1000000 nachweisen zu können.

Ebenfalls gelang es mir, eine höhere Empfindlichkeit mit Gelatine zu 1% und Soda 1% zu erhalten, indem ich bis 1:1400000 kam, wie nachstehender Versuch es beweisen wird[1]).

In Gelatineröhrchen zu 1% und Soda zu 1% gofs ich 1 ccm einer Lösung Grüblerschen Trypsins von 1:1000000 bis zu 1:400000 in destilliertem Wasser. Als Resultat ergab sich:

Grüblersche Trypsinlösung	5 Tage	8 Tage
1:1000000	3	6
1:1100000	2½	5
1:1200000	2	3½
1:1300000	1½	3
1:1400000	0	1

Wenn man bedenkt, dafs das Trypsin bei 1:1200000 selbst beim Gebrauch von 1 ccm genannter Lösung nachweisbar ist, so wird es wohl keine Übertreibung sein, wenn man sagt, dafs die Empfindlichkeit der Methode eine aufsergewöhnliche ist, und dafs die nachweisbare Fermentmenge eine unwägbare und geradezu eine unfafsbare ist.

G. Über die schnelle Zerstörung der Trypsintätigkeit in sehr verdünnten Lösungen.

In diesen sehr delikaten Forschungen ist es unumgänglich, stets mit frisch bereiteten Trypsinlösungen zu arbeiten, da das Trypsin in sehr verdünnten Lösungen, besonders in destilliertem Wasser sich abschwächt und sich schnell zerstört. Unternimmt man heute eine Untersuchung mit einer Trypsinlösung verdünnt

---

1) Die Gelatine zu 1% kann nur angewandt werden, wenn die Zimmertemperatur 12—14° nicht übersteigt.

z. B. zu 1:1000000 und man wiederholt den Versuch mit derselben Lösung, auch nur nach 2—3 Tagen, so erlangt man ein total negatives Resultat.

Alles dies kann man, aufser in den andern von mir angestellten Versuchen, auch aus den folgenden wahrnehmen:

Man giefst in Röhrchen, welche 1 ccm 2 % Gelatine und Natron 2 % enthalten, 1 ccm von einer verdünnten frischen oder 5 Tage alten Trypsinlösung.

Nach 8 Tagen wurde die aufgelöste Gelatineschicht gemessen und das Resultat war:

Lösung von Grübler Trypsin	Verflüssigte Schicht nach 8 Tagen	
	frische	5 Tage alte
1:1 000 000	5	0
1:1 100 000	$4^1/_2$	0
1:1 200 000	$3^1/_2$	0
1:1 300 000	$2^1/_2$	0
1:1 400 000	1	0

Resultat: Wie man sieht, war die Tätigkeit der Trypsinlösung von 1:1000000—1:1400000 völlig zerstört.

H. Kritik der von Mette und Linossier eingeführten Abänderungen meiner Röhrchenmethode.

Mette war der Erste, der in meine ursprüngliche Röhrchenmethoden Modifikationen einführte, ihm folgte Linossier. Diese Modifikationen finden in folgender Weise statt. Anstatt das Enzym in Gelatine, Serum oder Eiweifsröhrchen zu giefsen, wie ich es tue, kehren sie das Verfahren um und tauchen die Röhrchen in die Enzymlösungen.

Linossier verfuhr mit Gelatineröhrchen folgendermafsen: Kapillarröhrchen, 2 cm lang, welche gefärbte, feste Gelatine enthielten, werden in die Enzymlösung gebracht, nach einer gewissen Zeit wird die gelöste Gelatineschicht gemessen, indem das Röhrchen an ein in Millimeter geteiltes Mafs gebracht wird, auf dem man mit Hilfe des Mikroskopes die Mafse liest.

Mir gelang es nicht, die Änderung anzuwenden, und zwar folgender Umstände halber:

1. Vor allem ist diese Methode viel komplizierter als die meinige, da aufser den Prouvetten auch noch Kapillarröhrchen notwendig sind, und anstatt direkt zu messen, mufs man die Röhrchen mit Pinzetten herausnehmen und abtrocknen, auf den Mafsstab befestigen und sie unter das Mikroskop bringen. Nehmen wir an, dafs wir alle 12—24 Stunden einige 20 Proben messen müssen, wie dies nicht selten vorkommt, was für eine Mühe und einen Zeitverlust würde diese Arbeit mit sich bringen!

2. Nicht immer unbedeutende Verluste der Enzymelösung, in welcher die Röhrchen sich befinden, während des wiederholten Herausnehmens derselben, um sie unter das Mikroskop zu bringen.

3. Da die Kapillaren vollständig in die Flüssigkeit getaucht werden müssen, so ist für jede Probe ein aufserordentlicher Verbrauch an Flüssigkeit notwendig, was zur Folge haben kann, dafs die Anzahl der Versuche wegen Mangels an Material vermindert werden mufs.

Während meine Methode in der Tat nur 0,2—0,5 ccm Flüssigkeit pro Probe erfordert, verlangt jene Mette-Linossiers mindestens 3—5 ccm, angenommen, dafs man die Methode noch komplizierter machen wolle, indem man die gewöhnlichen Prouvetten durch andere mit kleinerem Kaliber (4—5 mm) ersetzen wolle, die eigens bestellt werden müfsten.

4. Ein anderer Übelstand, auf den ich gestofsen bin, ist, dafs oft, auch selbst wenn die Gelatine gefärbt ist, man nicht einmal mit dem Mikroskop die Grenze zwischen der erstarrten Gelatine und der Flüssigkeit sieht, und eine genaue Messung der aufgelösten Schicht nicht stattfinden kann.

5. Ein anderer Übelstand kann endlich noch auf folgende Art auftreten: es geschieht oft, dafs beim Schütteln der Kapillaren, sei es um die Grenzen der beiden Schichten zu sehen, sei es durch Zufall oder beim Abtrocknen der Kapillaren selbst, ein wenig Flüssigkeit aus letzteren herausfliefst und dieselbe durch kleine

Luftbläschen ersetzt wird; die Folge hiervon ist, daſs beim neuen Eintauchen der Kapillaren in die Flüssigkeit diese Bläschen den Kontakt der Enzyme mit der Gelatine verhindern und auf diese Weise den Versuch unterbrechen.

Ich habe mit dieser Methode verschiedene Versuche angestellt, ohne aber, entweder wegen Mängel derselben, oder aus eigener Unerfahrenheit, etwas erreichen zu können. Welche Vorteile kann man übrigens aus dem Eintauchen des Röhrchens ins Enzym, oder hingegen aus dem Eingieſsen des Enzyms in die Röhrchen ziehen?

Vielleicht kann man eine gröſsere Empfindlichkeit, eine gröſsere Schnelligkeit in der Verflüssigung erzielen? Dies ist zu bezweifeln, denn die Schnelligkeit der Verflüssigung vermehrt nicht, sondern vermindert die Kontaktoberfläche der Gelatine mit dem Enzym. Zu welchem Zwecke soll man sich also der Kapillarröhrchen bedienen, die auſser den angedeuteten Miſsständen noch des Mikroskopes bedürfen, um die aufgelöste Schicht messen zu können?

Ich führe einen dieser Versuche an.

Am 20. April füllte ich Kapillarröhrchen, wie solche zum Tupfen dienen, von einem Durchmesser von 1—2 mm mit teilweiser ungefärbter und teilweise mit Methylenblau oder mit sehr feinem Pulver von Tierkohle gefärbter Karbolgelatine. Stücke dieser Röhrchen von 1—2—3—4 cm Länge setzte ich senkrecht in Prouvetten von 6 mm Durchmesser, welche 1—2—3 ccm Trypsin zu 1 ‰ enthielten, und hielt die Prouvetten in einer Temperatur von 20° C. Nach 24 Stunden ergab sich folgendes Resultat:

Es gelang weder in den Kapillarröhrchen, die einfache Gelatine enthielten, noch in jenen, in denen sich mit Methylenblau gefärbte befand, die aufgelöste Gelatineschicht zu sehen.

Nur nachdem die Röhrchen herausgenommen und die flüssige Gelatine mittels Pipette oder Löschpapier aufgesaugt worden war, gelang es mir, eine Schicht flüssiger Gelatine von 5 mm zu messen. Ganz anders verhält es sich mit den Röhrchen, welche Kohlegelatine enthalten, da beim Verflüssigen dieser

Gelatine die Kohle sich auf die Oberfläche der festen Gelatineschicht absetzt, und genau die Grenze der verflüssigten Schicht anzeigt. Hierzu kam, dafs infolge des neuen Eintauchens der Kapillaren in das Trypsin die aus dem Röhrchen geflossene Flüssigkeit durch Luftbläschen ersetzt war, welche den Kontakt des Trypsins und der Gelatine verhinderte und den Versuch verdarb.

Man konnte den beständigen Prozefs der Verflüssigung wahrnehmen, ohne jedoch in jenen Röhrchen mit Kohlegelatine, die nicht vollkommen aus der Trypsinlösung entfernt worden waren, die verflüssigte Schicht genau messen zu können. Bei einer anderen ähnlichen Probe konnte ich, aber nie genau, und dies aus oben erwähnten Gründen, folgende Messungen vornehmen: nach 2 Tagen unterhalb 10 mm Verflüssigung, nach 3 Tagen 14 mm unterhalb und 4,5 mm oberhalb; am 4. Tage 17 mm unterhalb und 6 mm oberhalb; nach 5 Tagen mafs ich unerwarteterweise 20 mm oben und 20 mm unten. Man sieht also, dafs auch mit dieser Methode die Verflüssigung keinen regelmäfsigen Verlauf gezeigt hätte. Angesichts aller dieser Übelstände, wiederhole ich, hielt ich es nicht für angebracht, mich der Methode Linossiers zu bedienen. Die aufgelöste Schicht ist hingegen sichtbar, wenn man mit den Eiweifs- (Methode Mette) oder den Serumröhrchen arbeitet.

III. Methode der festen Gelatineplatten.

Will man das Vorhandensein proteolytischer Enzyme direkt in Tier- und Pflanzenorganen aufsuchen und verfügt man nur über ganz wenig Material, so kann man die zu untersuchenden Teilchen direkt in Kontakt mit fester Gelatine bringen.

Dies kann der folgenden Methode gemäfs geschehen.[1])

---

1) In meiner schon angeführten Arbeit »La gelatine come reagente etc.«, die vor ca. 15 Jahren veröffentlicht wurde, beschrieb ich diese Methode in folgender Weise:

»Will man das gelatinolytische Enzym direkt auf festem Pflanzen- oder Tiermaterial aufsuchen, so verfahre man wie folgt: Man schneide das Material sehr fein, lasse es 12—24 Stunden in einer Karbolsäurelösung zu 1%,

1. Man giefst eine Schicht von ungefähr 2—3 mm more solito zubereiteter Gelatine auf eine Glasscheibe, oder besser in eine Petrische Schale.

2. Nach Erstarrung der Gelatine bringe man auf die Oberfläche derselben die zu untersuchenden Teilchen von der Gröfse eines Getreidekornes, wenigstens mit 1 cm Entfernung voneinander. Verfügt man über genügendes Material, so ist es gut, auf die Gelatine mehrere Teilchen der gleichen Substanz zu bringen, anstatt einer einzigen. Bisweilen geschieht es in der Tat, dafs eines dieser Teilchen, entweder seitens des Tieres oder des Organes, dem es entnommen, oder auch je nach der Seite, mit welcher es mit der Gelatine in Kontakt gebracht wird, wie dies der Fall ist, wenn ein Stück Darm auf die seröse Seite anstatt auf die Schleimhautseite gelegt wird, die Gelatine nicht verflüssigt.

Auf diese Weise gelangt man nicht nur zu sicheren Resultaten, sondern man verkürzt auch die Arbeit, da man sozusagen denselben Versuch mehrmals wiederholt.

---

dann nehme man es heraus und giefse es in eine Petrische Schale, die 10 ccm flüssige Karbolsäuregelatine enthält, schüttle dieselbe so, dafs die Teilchen so gleichmäfsig als möglich in der Kapsel selbst verteilt werden, man lasse dann die Gelatine gerinnen, bringe hierauf die Kapsel in eine Temperatur von 20—25° oder man halte sie bei Zimmertemperatur, je nach deren Höhe und nach der Art des Versuches. Enthält das zu untersuchende Material ein gelatinolytisches Enzym, so wird man nach einer bestimmten Zeit (5—48 Stunden) ringsum die Teilchen und unter denselben die Gelatine flüssig finden. Ein anderer älterer, in dieser Beziehung angestellter Versuch war folgender[1]):

Reine Kulturen in Gelatine des Bac. Anthracis, des Kochschen Vibrio und des Vibrio von F. Prior wurden in geeigneter Weise sterilisiert. Man nahm drei Röhrchen Gelatine, gofs in jedes derselben einen Tropfen von einer der erwähnten Kulturen und bereitete ebensoviele Platten. Nach 3 Tagen sah man mit blofsem Auge, dafs sie vollständig steril waren. Nur nach genauer Untersuchung der Platte, welche den Kochschen Vibrio enthielt, zeigten sich 56—60 Stellen der Gelatine aufgelöst wie verflüssigende Kolonien, denen jedoch die charakteristische Trübung fehlte, und nach einer Untersuchung bewiesen sie sich als vollkommen steril.

Nach 10 Tagen waren die Punkte der flüssigen Gelatine auf der Platte mit dem Kochschen Vibrio auf ungefähr Hundert gestiegen, ohne dafs die alten sich sichtlich erweitert hätten.

[1]) Claudio Fermi. Die leim- und fibrinlösenden etc. Fermente der Mikroorganismen. Archiv f. Hyg. Bd. X, 1890, S. 5.

3. Verfügt man über ein reichhaltiges Material, genügt aber nicht die Anzahl der Schalen, wie dies oft geschieht, so kann dieselbe Schale zur Untersuchung von 10—20 verschiedenen Substanzen dienen, je nach der Gröfse der Schale. In diesem Falle schreibt man genau die zahlreichen Aufzeichnungen auf Papierstreifen von einer Breite von 1—2 cm und von einer Länge, welche den Durchmesser der Kapsel oder die Breite der Platte nicht übersteigt, dieselben klebe man parallel in Zwischenräumen von 1 cm auf die äufsere Seite des Bodens der Schale. Auf diese Weise werden die Angaben durch die Gelatine hindurch sichtbar sein. Man klebt sie nicht auf den Deckel, da dieser beweglich ist und die Angaben infolge des Verschiebens desselben nicht mehr entsprechen würden.

4. Um das Eintrocknen der Gelatine zu vermeiden, schliefst man die Schalen in feuchte Tyndallsche Glocken, und gegen allzu hohe oder allzu niedrige Temperaturen schützt man sie, indem man sie in einem Thermostat bei 20—22° aufbewahrt.

5. Um das Gedeihen von Keimen in den Teilchen zu vermeiden, die eigener gelatinolytischen Enzyme wegen zu Irrtümern führen könnten, können die Teilchen vorher selbst in eine Lösung von 0,5—1 proz. Karbolsäure getaucht werden, oder man giefse einen Tropfen einer glyzerinierten (10 proz.) Lösung auf dieselben.

In der Praxis ist dies nicht immer notwendig. Ich war gezwungen, besonders das Material beim Untersuchen der Wurzel mit gesäuerter Gelatine zu desinfizieren, und zwar wegen der üppigen Entwicklung der gelatinolytischen Hyphomyzeten.

Die Schalen werden alle 5—24 Stunden untersucht. Die Resultate kann man in wenigen Stunden, wie auch nach zwei oder drei Tagen erlangen, je nach der Energie des Enzyms und der Zimmertemperatur.

Hat man nach Verlauf von 5—6 Tagen keine Spuren von einer Verflüssigung wahrgenommen, so kann man auf das Nichtvorhandensein des nachgesuchten Enzyms schliefsen.

Antwort gegen die Professoren Hankin und Wesbrook in bezug auf die Priorität der Plattenmethode und auf einige ihrer kritischen Bemerkungen.

Diese beiden Autoren schienen meine Röhrchenmethode aus dem Wege räumen zu wollen, ohne dieselbe zu kennen, da sie nicht einmal wufsten, dafs das von mir gebrauchte Reagens die Gelatine und nicht das Fibrin war, und schlugen eine eigene vor.

Unglücklicherweise jedoch, ohne es zu ahnen, gerieten sie in eine andere von mir beschriebene Methode hinein, indem sie dieselbe ohne grofsen Vorteil umänderten. Die beiden genannten Autoren schrieben:

»Quelles sont les diastases produites par le bacille du charbon? Fermi a fait des recherches sur les diastases secrétées par les microbes. Bien qu'il ait trouvé, que beaucoup d'espèces différentes possèdent le pouvoir de produire une diastase proteolytique il n'a pas trouvé qu'il en soit de même pour le charbon (!). Il nous parait que s'il a obtenu un semblable résultat, c'est pas ce qu'il n'a pas employé des moyens assez délicats. Nous allons décrire une dont nous sommes servis dans ce travail.

Si l'on prend une plaque de verre enduite d'une couche mince d'une solution alcaline de gélatine à 5% et si l'on place sur celle-ci deux gouttes des mêmes 5 volumes l'une d'eau, et l'autre d'une solution de trypsine, les gouttes conservent la même apparence et se comportent de même, tout que la plaque est laissée dans une position horizontale. Si au contraire la plaque es inclinée légèrement, une différence se manifeste. La goutte de la solution de trypsine au contraire, commence à s'étendre en bas, grâce à son pouvoir de liquefier la gélatine et après quelques heures un petit sillon se forme. La largeur de ce sillon depend du temps pendant lequel la plaque a été dans une position

---

1) Es ist durchaus nicht notwendig, die Platte zu beugen, um unterscheiden zu können, ob ein Tropfen Trypsin oder ein Stückchen des auf die Oberfläche der Gelatine gelegten Materials sich verflüssigt habe oder nicht. In den vielen Jahren meiner Praxis habe ich es nie für notwendig befunden, zu diesem Mittel zu greifen, welches die einzige Abänderung meiner Methode darstellt.

inclinée, de la grosseur de la goutte et aussi du pouvoir diastasique que exèrce la trypsine sur la gélatine.

Sur ce principe on peut baser une méthode très délicate pour névifier la présence de diastases qui liquefient la gélatine.

Le microbe du charbon produit-il une diastase proteolytique? Fermi l'a nié (!). Il a placé un morceau de fibrine (!) dans le liquide qui a servi à epuiser une culture sur milieu solide. De ce que le morceau de fibrine ne disparait pas il n'a conclus qu'il n'existe pas de diastase protéolytique. Cette diastase, comme nous verrons bientôt dans son action sur les matières protéiques produit du peptone (biuret) et des albuminoses[1]).

In diesen wenigen Zeilen der Kritik Hankins und Wesbrook mufs ich drei grofse Ungenauigkeiten hervorheben.

Die erste besteht darin, dafs die beiden Autoren eine meiner alten, oben angeführten Methoden, die sie ein wenig umgeändert haben, als ihre eigene beschriebene haben.

Der Unterschied aber zwischen dieser Methode und jener der von mir gewöhnlich angewandten festen Gelatineröhrchen, besteht nur darin, dafs man nach einer dieser Methoden das Enzyme enthaltende Material auf irgend einen gewissen Punkt der Oberfläche einer Gelatineplatte bringt, während man nach der anderen das Material in Kontakt mit einer durch das Röhrchen selbst gut begrenzten Gelatineoberfläche bringt. Die Röhrchenmethode bietet den grofsen Vorteil, die Tätigkeit der Enzyme zu messen und in Millimetern der gelösten Gelatine auszudrücken; sie eignet sich auch zu quantitativen und Vergleichsforschungen. Die Plattenmethode, dank ihrer ausgedehnten Oberfläche, hat nur den Vorteil, auf ein und derselben Platte der qualitativen Forschung auf gelatinolytische Enzyme eines reichlicheren und verschiedentlicheren Studienmaterials vornehmen zu können.

Die zweite wirklich unbegreifliche Ungenauigkeit besteht darin, dafs Hankin und Wesbrook behaupten, meine Forschungsmethode basiere auf dem Fibrin! Sie beweisen hiermit deutlich, nicht eine einzige meiner Arbeiten über diese Frage gelesen, ja

1) Annales Pasteur. Vol. VI, p. 636, 1892.

nicht einmal aus den Zeitschriften vernommmen zu haben, dafs meine Forschungsmethode in bezug auf die gelatinolytischen Enzyme sich auf die Gelatine und nicht auf das Fibrin basiert.

Die dritte und gröbste Ungenauigkeit besteht endlich darin, dafs sie behaupten, ich habe dem Bacillus anthracis ein proteolytisches Enzym abgesprochen, gerade infolge der Benutzung von Fibrin.

Nun genügt es aber, auch nur einen oberflächlichen Blick auf meine erste Arbeit zu werfen (Seite 3 I. Versuch, Seite 4 II. Versuch, Seite 5 II. und IV. Versuch, Seite 7 VII. und VIII. Versuch, Seite 11 XII. Versuch, Seite 12 XIII. Versuch, Seite 14 XV. Versuch), um wiederholt den Beweis der Existenz der proteolytischen Enzyme des Bacillus Anthracis zu finden.

Das Sonderbarste jedoch ist, dafs das Enzym des Bacillus anthracis an der Spitze der verschiedenen Tabellen erscheint.

Ohne hier diese Tabellen wieder anzuführen, weise ich auf meine Arbeit: »Die leim- und fibrinlösenden etc.[1]) Fermente der Mikroben« Seite 4, 5, 7, 11, 12, 13 sowie auf den Anfang dieser Veröffentlichung hin, wo jene Forschungen zum Teile wiedergegeben sind. Ich beschränke mich hier auf die Wiedergabe einer Stelle jener Arbeit, die auf Seite 13 zu finden ist:

»Alles zusammenfassend ist mittels der angestellten Forschungen ein die Gelatine verflüssigendes Ferment für folgende Mikroorganismen bewiesen und notiert worden:

1. Bac. anthracis,	7. B. pyocyaneus,
2. Vibrio Koch,	8. V. Milleri,
3. Vibrio F. Prior,	9. V. Deneke,
4. Bact. prodigiosus,	10. B. subtilis,
5. Bact. ascoformis,	11. Megaterium,
6. bac. ramosus,	12. Trichophyton tonsurans.«

Man sieht also hier, dafs ein proteolytisches Enzyme des Bacillus anthracis nicht nur wiederholt nachgewiesen wurde, sondern dafs es auch der Gegenstand ganz besonderer Forschungen war, und dafs er immer den ersten Platz in den Versuchen gehabt hat.

[1]) Archiv f. Hyg. Bd. X, 1890.

Ich richtete in dieser Hinsicht einige Zeilen an Duclaux, der, obwohl ungern, sich der Sache annahm und mir einige Zeit darauf mitteilte, dafs er den Auszug der von Hankin und Wesbrook diesbezüglichen Berichtigung veröffentlicht habe.

In der Tat erschien folgende Berichtigung in den Annales de l'Institut Pasteur vol. IV. S. 853. Rectification. Nous recevons de M. Hankin une lettre, disant que c'est par erreur que, dans la mémoire de M. Hankin et Wesbrook inséré a page 633 de ce Volume, M. Fermi est cité comme ayant dénié au bacille du carbon, la facultè de sécrètes une diastase protéolytique. M. Fermi a démontré le contraire dans l'Archiv für Hygiene XX.

Diese Berichtigung braucht keine Erläuterung!

IV. Methode der Fixierung und Extraktion der proteolytischen Enzyme mittels Fibrin.

Die Tatsache, dafs es Stoffe gibt, welche die Eigenschaft besitzen, die Enzyme zu fixieren, brachte mich auf den Gedanken, eine andere Versuchsmethode zu finden.

Zu diesem Zwecke untersuchte ich aufser dem Fibrin, dessen Fixierungskraft schon bekannt war, in bezug auf das Trypsin, auch andere Stoffe wie z. B. Serum, Eiweifs, Kasein etc.

Versuch I.

Ich bereitete nach und nach stets verdünntere Trypsinlösungen bis 1:200000, versuchte dann die Tätigkeit mittels fester Gelatineplatten. Die Gelatine wurde zu 5°/₀ alkalisch (1°/₀ kohlensaures Natron) wie neutral angewandt.

Zu diesem Zwecke bereitete ich zwei alkalische Gelatineplatten und zwei neutrale, sowie eine Anzahl runder Scheiben Filtrierpapiers von 4 mm Durchmesser und kleine Fibrinstückchen von ungefähr derselben Gröfse.

Mit einer feinen Pinzette nahm ich nun eines dieser Papierscheibchen und ein Stückchen Fibrin und brachte sie leicht mit der Oberfläche einer der Trypsinlösungen in Berührung. Ich begann mit am meisten konzentrierten Lösungen; hierauf legte ich das getränkte Papier auf die Gelatineplatte. So fuhr ich nach und nach fort mit anderen Trypsinlösungen, bis zu den verdünntesten.

Die gleiche Operation wurde mit der neutralen Gelatineplatte wiederholt. Die mit Trypsin getränkten Papier- und Fibrinstücke wurden in die Mitte von 1 qcm grofser Quadrate, in welche die Platten vorher eingeteilt worden waren, um die Papierscheiben in gleiche Entfernungen voneinander zu bringen, niedergelegt. Die Platten wurden unter Tyndallschen Glocken aufbewahrt.

Nach 4 Tagen erhielt ich folgendes Resultat:

Fibrin	Papier			Fibrin	Papier		
Alkalisch. Gelatine	Neutrale Gelatine	Alkalisch. Gelatine	Trypsinlösung	Alkalisch. Gelatine	Neutrale Gelatine	Alkalisch. Gelatine	Trypsinlösung
+	+	+	1: 5 000	+	0	0	1: 16 384
+		+		+	0	0	1: 17 667
+	0	+	1: 6 000	+	0	0	1: 19 182
+				+	0	0	1: 21 000
+	0	+	1: 7 667	+	0	0	1: 23 222
+	0	+	1 : 11 000	+	0	0	1: 26 000
+	0	+	1 : 11 526	+	0	0	1: 29 571
+	0	+	1 : 12 111	0	0	0	1: 34 333
+	0	0	1 : 12 765	0	0	0	1: 67 667
+	0	0	1 : 13 500		0	0	1 : 101 000
+	0	0	1 : 14 333		0	0	1 : 201 000
+	0	0	1 : 15 286				

Ich wiederholte den Versuch in bezug auf die Fixierkraft verschiedener anderer Stoffe wie: Serum, geronnenes Eiweifs, Kasein, Holzstoffe, Kohlen usw. und erlangte folgende Resultate.

Aus diesen Versuchen ergibt sich:

1. Dafs mittels dieser Methode bis zu 1:12111 ein sicherer Nachweis zu führen ist.

2. Dafs die Alkaligelatine unvergleichlich empfindlicher ist als die neutrale, so dafs mit dieser nicht einmal mit Sicherheit die Lösung von 1:1000 nachzuweisen war.

3. Dafs das Fibrin die Kraft besitzt, eine gröfsere Menge Trypsin zu fixieren und der Gelatine zu überlassen, als das Filtrierpapier, so dafs ich mit dem Fibrintrypsin bis zu einer Lösung von 1:21000 bis 29571 wahrnehmen konnte. Papierscheiben von 4 mm Durchmesser und 1 mm Stärke von Holz verschiedener Pflanzen, Kork, Kohle, Serum, geronnenem Eiweifs, Kasein standen dem Fibrin nach.

4. Dafs meine andere, ältere Methode mit festen Gelatineröhrchen bei der Untersuchung der proteo-

lytischen Enzyme ohne weiters einfacher, empfindlicher und sicherer als diese ist.

Nachdem ich einmal festgestellt hatte, dafs unter den von mir untersuchten Substanzen das Fibrin sich am besten zur Fixierung und Extraktion des Trypsins eignete, wollte ich sehen, wie weit ich die Empfindlichkeit dieser Methode treiben konnte.

Versuch II.

In 20 Prouvetten, die 20 verschiedene Merk Trypsinlösungen enthielten (von 1 : 20 000 bis 1 : 200 000), legte ich zehn Fibrinstückchen von der Gröfse eines Getreidekornes und brachte dann die Prouvetten in den Ofen auf 20°.

Unterdessen bereitete ich die Petrischen Schalen, die eine feste Gelatineschicht zu 3—5 % und Natron zu 2 % enthielten, auf einem Papierstreifen von gleicher Gröfse als die Schale, bezeichnete ich die 20 Trypsinlösungen, klebte sie dann mit der Seite, welche die Aufschrift trug, auf die äufsere Oberfläche des Bodens der Schale, so dafs die Aufzeichnung durch die Gelatineschicht hindurch sichtbar war.

Nachdem dies geschehen war, zog ich nach 24 Stunden aus jeder dieser Prouvetten zwei Stückchen Fibrin und legte sie auf die Schale mit der Gelatine zu 5 %, eines neben das andere, der diesbezüglichen Aufzeichnung nach geordnet.

Ich wiederholte dasselbe Verfahren, indem ich 40 andere Fibrinstückchen auf die andere Schale zerstreute, welche die Gelatine zu 3 % enthielt, und brachte dann die beiden Kapseln in den Ofen auf 20°.

Um auch den Einflufs der Kontaktdauer zwischen Fibrin und Trypsin zu studieren, wiederholte ich den Versuch, indem ich die gewöhnlichen Fibrinstückchen herauszog und zerstreute, nachdem sie länger als 5 Tage im ganzen 6 Tage) in der Trypsinlösung zugebracht hatten.

Beim Untersuchen der Kapseln eines jeden ersten und vierten Tages erlangte ich folgendes Resultat:

Trypsinlösung	Dauer der Immersion							
	1 Tag				6 Tage			
	Gelatine 3 %		Gelatine 5 %		Gelatine 3 %		Gelatine 5 %	
	Platten beobachtet nach							
	2 Tg.	4 Tg.	2 Tg.	4 Tg.	2 Tg.	4 Tg.	2 Tg.	4 Tg.
1 : 201 000	0 0	0 0	0 0	0 0	— —	+ +	0 0	+ +
1 : 101 000	0 0	0 0	0 0	0 0	— —	+ +	0 0	+ +
1 : 67 667	0 0	0 0	0 0	0 0	—	+ +	0 0	+ +
1 : 51 000	0 0	0 0	0 0	0 0	+ +	+ +	0 0	+ +
1 : 41 000	0 0	0 0	0 0	0 0	+ +	+ +	0 0	+ +
1 : 34 333	0 0	0 0	0 0	0 0	+ +	+ +	0 0	+ +

Trypsinlösung	Dauer der Immersion							
	1 Tag				6 Tage			
	Gelatine 3 %		Gelatine 5 %		Gelatine 3 %		Gelatine 5 %	
	Platten beobachtet nach							
	2 Tg.	4 Tg.	2 Tg.	4 Tg.	2 Tg.	4 Tg.	2 Tg.	4 Tg.
1:29571	00	00	00	00	++	++	00	++
1:26000	00	00	00	00	++	++	00	++
1:23222	00	++	00	++	++	++	00	++
1:21000	—+	++	00	++	++	++	++	++
1:19182	+	++	00	++	++	++	++	++
1:17667	00	++	00	++	++	++	++	++
1:16384	00	++	00	++	++	++	++	++
1:15286	00	++	00	++	++	++	++	++
1:14333	00	++	00	++	++	++	++	++
1:13500	00	++	00	++	++	++	++	++
1:12765	00	++	00	++	++	++	++	++
1:12111	00	++	00	++	++	++	++	++
1:11526	00	++	00	++	++	++	++	++
1:11000	++	++	00	++	++	++	++	++

Resultat. — Diese Tabelle zeigt:

1. Dafs bei längerer Immersion des Fibrins als nur zwei Tage und beim Gebrauch einer 3proz. Gelatine (Soda 2%) man das Trypsin bis zu 1:23000 nachweisen konnte.

2. Bei Verlängerung der Immersion auf 6 Tage, und bei Verwendung 3proz. Gelatine konnte man deutlich das Trypsin bis zur Verdünnung von 1:67000 ungefähr nachweisen, und nach 4 Tagen auch jene zu 1:200000.

Die Gelatine zu 5% war nach 2 Tagen nur in der Lösung von ungefähr 1:23000 aufgelöst, aber nach 4 Tagen wurde sie vollständig aufgelöst. Man kann daher den Schlufs ziehen, dafs beim Verlängern der Immersion des Fibrins in der Trypsinlösung während 6 Tage, und bei sorgfältiger Untersuchung der bei 20° aufbewahrten Kapseln nach 6—8 Tagen man das Trypsin bis 1:200000 nachweisen kann.

V. Methode der flüssigen Gelatineröhrchen.[1])

Diese Methode, obwohl sie, wie wir sehen werden, jener der festen Gelatineröhrchen bei weitem nachsteht, kann jedoch dazu dienen, nicht nur die bloſse Anwesenheit eines Enzymes nachzuweisen, sondern auch für quantitative Untersuchung oder wenigstens für Vergleichsuntersuchungen, die geeignet sind, die verschiedentliche gelatinolytische Energie der verschiedenen Enzyme, der verschiedenen Lösungen der Enzyme selbst festzustellen usw.

Eine wirkliche und eigene quantitative Bestimmung ist, wie ich bereits in einer andern Arbeit schrieb und wie wir weiter unten sehen werden, noch nicht möglich.

Die Methode der flüssigen Gelatine kann in drei Verfahren geteilt werden. Die Methode ist weniger sicher als jene der Röhrchen, die Resultate sind oft kontradiktorisch, was eine Wiederholung der Versuche benötigt.

Das erste Verfahren besteht darin, das Quantitätsminimum des Enzyms festzustellen, welches eine gegebene Menge Gelatine in einer gegebenen Zeit und bei einer gegebenen Temperatur unerstarrbar machen kann.

---

1) Schon 1890, also vor fast 15 Jahren, veröffentlichte ich eine solche Methode der flüssigen Gelatine. Da nun aber Malfitano La protéolyse chez l'Aspergillus niger. Ann. Pasteur XIV 60 1900 unter der Leitung Duclaux' diese Methode als seine eigene veröffentlichte, ohne sie auch nur zu erwähnen, was jedem zustoſsen kann, und der den Irrtum nicht einsehen wollte, was auch sehr häufig geschehen kann, so sehe ich mich gezwungen, hier folgende Stelle meiner früheren Arbeit: »I fermenti peptici e diastatici dei microorganismi S. 20« anzuführen:

»Versuch XXIII. Wirkung des Enzyms des V. Finkler-Prior, des Trypsin und des Papains auf die Gelatine. Die Wirkung des V. Finkler-Prior, des Trypsin und des Papains, bei einer Temperatur von 50° C, wurde auch auf Gelatine versucht. Ich nahm zwei Thymolgelatine-Röhrchen, goſs in ein jedes 1 ccm Kultur des Priorschen Vibrions, in zwei andere 1 ccm einer Trypsinlösung 1:500 und in noch zwei andere dieselbe Menge einer Papainlösung. Zwei Gelatineröhrchen mit Thymollösung ohne Enzym dienten zum Vergleiche. Hierauf brachte ich die acht Röhrchen in den Ofen auf 50° C und nach Verlauf von 24 Stunden lieſs ich sie abkühlen. Die Gelatine, welche sich in den Röhrchen mit Enzym befand, blieb flüssig, die der beiden anderen, ohne Enzym, erstarrte.

Beschreibung. In 6 mm weite Röhrchen mit Gelatine zu 2—3—5 % giefst man verschiedene, regelmäfsig zunehmende Mengen der Enzymlösung. Die Proben wurden auf 30° gebracht; nach einem oder auch nach 15 oder 30 Tagen, je nachdem, nimmt man die Röhrchen aus dem Ofen und läfst sie 24 Stunden lang bei 10° C. Der feste oder flüssige Zustand der Gelatine in den verschiedenen Röhrchen läfst die kleinste Dosis des Enzyms erkennen, die noch fähig ist, der Gelatine die Erstarrungsfähigkeit zu nehmen.

Versuch I.

In Röhrchen, welche ½ ccm Gelatine zu 2 %, mit Soda zu 2 % enthielten, gofs ich 0,05—0,3 ccm Trypsin Grübler zu 1 : 800 000, 1 : 900 000 bis 1 : 1 000 000 und so fort bis 1 : 1 400 000. Die Proben wurden in den Ofen gebracht und nach 3 Tagen, nachdem die Röhrchen zur Abkühlung gebracht wurden (24 Stunden lang bei 10°), erhielt ich folgendes Resultat:

Menge der Trypsinlösung	Trypsinlösungen						
	1 : 800 000	1 : 900 000	1 : 1 000 000	1 : 1 100 000	1 : 1 200 000	1 : 1 300 000	1 : 1 400 000
0,05	0	0	+	0	0	0	0
	0	0	+	0	0	0	0
	0	0	+	0	0	0	0
0,1	+	0	0	0	+	0	+
	0	0	0	0	+	0	+
	0	0	0	0	+	0	+
0,15	+	+	+	0	+	0	0
	+	+	+	0	+	0	0
	0	+	+	0	+	0	0
0,2	0	+	+	+	+	0	0
	0	+	+	+	+	0	0
	0	+	+	+	+	0	0
0,25	+	0	+	0	+	0	0
	+	0	+	0	+	0	0
	+	0	+	0	+	0	0
0,3	+	0	0	+	+	0	0
	+	0	0	+	+	0	+
	+	0	0	+	+	0	+

Diese Tabelle zeigt:

1. Dafs man auch mit dieser Methode der flüssigen Gelatineröhrchen Verdünnungen bis 1 : 1 400 000 nachweisen kann, dafs aber die Methode bedeutend weniger sicher ist als die der Röhrchen mit fester Gelatine.

Versuch II.

In Röhrchen, welche 1 ccm flüssige Gelatine zu 3 % und Natrium zu 1 % enthielten, wurden verschiedene Quantitäten einer frischen, mit 5 ‰ Karbolsäure bereiteten Trypsinlösung (Grübler) von 1 : 1000000 bis 1 : 1600000 gegossen. Die Proben wurden dann in eine Temperatur von 30° gebracht.

Nach 48 Stunden wurden die Proben aus den Ofen genommen und in ein Wasserbad von 10° getaucht.

Nach 15 Stunden wurde folgendes Resultat erzielt:

Trypsinlösung (Grübler)	0,1 ccm		0,2 ccm		0,3 ccm		0,4 ccm		0,5 ccm	
	1 Probe	2 Probe	1 Probe	2 Probe	1 Probe	2 Probe	1 Probe	2 Probe	1 Probe	2 Probe
1 : 1000000	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+
1 : 1200000	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+
1 : 1400000	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+
1 : 1600000	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+
Kontrollprobe: Karbolsäurelösung 1 %, ohne Trypsin	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+

Resultat: 1. Der Zusatz von 0,4 und 0,5 ccm einer einfachen Karbolsäurelösung zu 1 % verhinderte der allzugrofsen Verdünnung halber die Erstarrung der Gelatine.

2. Infolge dieser Tatsache lassen wir natürlich die mit 0,4 und 0,5 ccm der verschiedenen Trypsinlösungen erhaltenen Resultate, wo der Verlust der Erstarrungskraft der Gelatine der aufserordentlichen Verdünnung derselben zuzuschreiben ist.

Infolgedessen kommen wir in diesem Falle zu dem Schlufs, dafs die Methode der flüssigen Gelatine die Empfindlichkeit von 1:1400000, sowie auch die von 1:1600000 erreichte.

3. Nachdem sämtliche Röhrchen sogleich wieder in den Ofen bei 30° gebracht worden waren, fand man sie alle nach 9 Tagen verflüssigt, mit Ausnahme der Kontrollröhrchen, welche 0,1 ccm Karbolsäure enthielten.

In diesem Falle ist der Verlust der Erstarrungskraft der Gelatine der verlängerten Temperatureinwirkung zuzuschreiben.

Wenn man also mit schwachen Gelatinelösungen von 1—3% experimentiert, kann der Verlust der Erstarrungskraft einfach von der verlängerten Temperatureinwirkung herrühren.

Es ist demnach ratsam, die Proben nicht länger als 24—48 Stunden in einer Temperatur von 30° zu halten, die Kontrollproben nicht zu vergessen und stets zwei- oder dreimal soviel Proben zu machen, ohne mit der Zahl der Röhrchen zu sparen.

Übelstände:

1. Ist es notwendig, oft eine überaus grofse Anzahl von Röhrchen zur Verfügung zu haben. Da es sich in der Tat darum handelt, die aktive minimale Quantität vieler Enzyme gleichzeitig festzustellen (wie dies häufig geschieht, indem man die Wirkung zahlreicher physisch-chemischer Faktoren auf dieselben studiert), würden mehrere Hunderte von Röhrchen, d. h. eine weit gröfsere Zahl als jene, welche meine feste Gelatine-Röhrchen-Methode erfordert, notwendig sein.

2. Anstatt die Resultate innerhalb 3—6 Tagen zu erlangen, wie dies mit dieser Methode der Fall ist, müfste man oft wochenlang warten, denn kleine Mengen oder sehr schwache Enzyme erfordern diese Zeit.

3. Anderseits verlieren die wochenlang bei 30° erhaltenen Enzyme ihre Kraft. Hingegen kann weder die Menge noch die Konzentration über eine gewisse Grenze hinaus vermindert werden, weil sie nicht mehr erstarrt.

4. Die Methode ist weniger sicher als jene der festen Gelatineröhrchen, die Resultate widersprechen sich oft, was die Wiederholung der verschiedenen Versuche bedingt.

II. Verfahren. Man stellt fest, wieviel Gelatine von einer gegebenen Menge Enzyme in einer bestimmten Zeit und bei einer bestimmten Temperatur unerstarrbar machen können.

Beschreibung. In Röhrchen von verschiedenen, stets zunehmenden Mengen Gelatine von 1—20 ccm giefst man 0,1—1 ccm Enzymlösung und bringt sie in den Ofen. Nach

einer gewissen Zeit (5—10—30 Tage) werden sie 24 Stunden lang in 10—11° warmes Wasser gebracht und dann entnimmt man die Resultate.

Übelstände: Es sind dies dieselben wie bei der vorigen Methode, a) allzulange Dauer des Versuchs, b) Schwächung der Enzyme, c) Notwendigkeit zahlreicher Röhrchen.

III. Verfahren. Dasselbe besteht im Feststellen der zum Verlust der Erstarrungskraft einer gegebenen Menge Gelatine durch eine bestimmte Menge Enzym notwendigen Zeit.

Beschreibung. In Röhrchen, die 1 ccm Gelatine zu 2—3—5% enthielten, giefst man 0,1—0,5 der enzymhaltigen Flüssigkeit und bringt sie in eine Temperatur von 30°.

Jede halbe Stunde werden sie aus dem Ofen genommen, und in Wasser zu 10° getaucht. Erstarrt die Gelatine, so wird das Röhrchen wieder in den Ofen und dann wieder nach einer halben Stunde in Wasser zu 10° gebracht. So fährt man fort, bis die Gelatine die Eigenschaft, zu erstarren, verloren hat. (1)

Versuch.

In Röhrchen, die ½ ccm neutrale Gelatine zu 30% flüssig enthielten, gofs ich verschiedene Quantitäten Merksches Trypsin 1:5000, schüttelte sie gleichmäfsig, indem ich ganz genau 10 mal die Röhrchen umstürzte und brachte sie sodann in den Thermostaten zu 30°. Anfangs beobachtete ich alle 5 Stunden, dann alle 24 Stunden, ob die Gelatine ihre Erstarrungskraft verloren oder behalten hat, indem ich die Röhrchen 5—24 Stunden lang in 10° warmes Wasser tauchte. Der Aufenthalt der Röhrchen im Wasser zu 10° nur während ¼ oder ½ Stunde, wie dies Duclaux tat, führt leicht zu irrtümlichen Resultaten, denn oft erstarrt die Gelatine nur nach 5—10, ja selbst 24 Stunden. Dies, wiederhole ich, ist ein grofser Übelstand dieser Methode. Die erhaltenen Resultate sind:

Trypsin 1:5000 ccm	Verflüssigung in Tagen	Trypsin 1:5000 ccm	Verflüssigung in Tagen
0,05	0 mm	0,3	— mm
0,1	0 »	0,35	16 »
0,15	0 »	0,4	20 »
0,2	0 »	0,45	28 »
0,25	20 »	0,5	28 »

1) Beim Gebrauch gewöhnlicher Prouvetten wird die Gelatinemenge auf 5—10 ccm gebracht und auch dementsprechend die Menge der Enzymlösung.

Aus dieser Tafel geht hervor:

1. Dafs selbst nach 28 Tagen 0,2 ccm Trypsin nicht fähig waren, 1/2 ccm Gelatine zu 30% die Erstarrungsfähigkeit zu rauben.

2. Dafs hingegen 0,25 zu 0,15 ccm in 20—28 Tagen aufgelöst haben.

Aufserdem ist es nicht leicht zu erklären, wie Quantitäten Trypsin von 0,25—0,4, schneller verflüssigt haben, als gröfsere Quantitäten (0,41—0,5). Diese Unregelmäfsigkeit bildet natürlich einen grofsen Mangel dieser Methode.

Ohne die anderen Versuche mit 10proz. Gelatine anzuführen, teile ich sogleich die Resultate mit.

1. Alkalische Gelatine zu 10%, 0,05—1 ccm, wird in 24 Stunden durch 0,05 ccm Merksches Trypsin 1:5000 aufgelöst.

2. Gelatine zu 10%, sowohl neutrale als alkalische, 0,05—1 ccm, wird durch 0,05 ccm Merksches Trypsin 1‰ aufgelöst in 10—21 Tagen.

3. 10proz. Sodagelatine wird durch 0,05 ccm einer 36 Tage vorher zubereiteten Trypsinlösung in 7 Tagen bis 0,7 ccm und in 19 Tagen bis 1 ccm aufgelöst.

4. 1 ccm neutraler Gelatine zu 10% wird in 3—5 Tagen durch 0,1 ccm Merksches Trypsin 1‰ aufgelöst.

5. 1 ccm neutraler Gelatine zu 10% wird unter 0,7 (0,1—0,7) durch eine Lösung Grübler-Trypsin 1:200000 in 22 Tagen aufgelöst, über 0,5 (0,5—1 ccm) hingegen in 24 Stunden.

6. 1 ccm Gelatine 5%, Natron 2% wird in 4 Tagen durch 1 ccm Merksches Trypsin 1:200000 und in der selben Zeit durch 1/2 ccm einer Lösung zu 1:100000 aufgelöst.

7. 0,1 Merksches Trypsin zu 1:200000 löst 1 ccm neutraler Gelatine zu 5% in 11 Tagen auf, während es durch dieselbe Quantität (0,1) einer Trypsinlösung zu 1:400000 nicht aufgelöst wird.

8. $^1/_2$ ccm Gelatine zu 3%, Natron 2%, wird durch über 0,3 einer Merkschen Trypsinlösung zu 1:400000 in 3 Tagen aufgelöst und von 0,1—0,5 in ungefähr 10 Tagen.

Die gleiche Quantität Gelatine zu 2% wird hingegen durch 0,5—1 ccm auch in 3 Tagen aufgelöst.

Das dritte Verfahren, das das schlechteste von allen drei ist, wurde von Malfitano unter Duclaux Leitung angewandt.

Malfitano verfährt folgenderweise:

1. Er mischt 10 ccm Kultur mit 5 ccm Gelatine zu 20% (!) welche 2% kristallisiertes Thymol enthält.

2. Schmilzt bei niedriger Temperatur, schüttelt und bewahrt die Proben bei 35°. Nach 10—20 Stunden bringt er sie zur Erstarrung bei 15° während 15—30' und so wiederholt er den Versuch von Zeit zu Zeit bis die Gelatine beständig flüssig bleibt.

Der Grund, aus welchem ich besonders das dritte Verfahren aufgab, war:

1. Wollte man mit einer gewissen Genauigkeit den Augenblick angeben, in welchem die Gelatine die Erstarrungsfähigkeit verliert, so müfste man die Proben aus dem Ofen herausnehmen und sie bei 10°—15° abkühlen lassen.

Hierzu wäre es unumgänglich notwendig, stets einen Thermostaten von 35° und ein Bad zu 10—11° bereit zu haben, was natürlich nicht zugunsten einer gröfseren Einfachheit dieser Methode spricht, wie Malfitano es möchte.

2. Der Experimentierende würde sich grofsen Opfern unterziehen müssen, um die Röhrchen, Tag und Nacht, wenigstens jede Stunde aus dem Ofen ins Bad zu bringen. Abgesehen von der schwierigen Arbeit, die auch die Anzahl der Versuche vermindert, begreift man leicht, wie man vergessen kann, die Proben zur richtigen Zeit zu behandeln und wie man sich somit grofsen Irrtümern aussetzt.

3. Nun verliert aber die Gelatine bei dem verschiedenen Wechseln immer etwas von der Erstarrungsfähigkeit, was auch folgender Versuch beweist:

Verminderung der Erstarrungsfähigkeit der Gelatine infolge wiederholten Überganges aus dem festen in den flüssigen Zustand.

Prouvetten, von gleichem Durchmesser (10,5 mm) welche Gelatine zu 10% mit Karbolsäure zu 0,5% enthalten, werden nach und nach, in eine Temperatur von 37° und 15° gebracht, um abwechselnd die Gelatine zum Erstarren oder zum Verflüssigen zu bringen, und dies 50mal, nämlich 10mal im Tage. Eine gewisse Anzahl Prouvetten, welche dieselbe Gelatine enthalten, werden indessen mittels Stöpsel mit luftdichtem Verschlufs gegen das Auftrocknen geschützt.

Nachher gofs ich 1—2 ccm von einer Trypsinlösung zu 1‰ sowohl in die Prouvetten, welche die 50mal flüssig gewordene Gelatine enthielt, als in jene, die zur Kontrolle dienten.

Nach je dreitägigem Messen der aufgelösten Gelatineschicht erhielt ich folgendes Resultat.

	Nach 3 Tagen		Nach 6 Tagen		Nach 9 Tagen	
	1 ccm Trypsin 1‰	2 ccm	1 ccm	2 ccm	1 ccm	2 ccm
Mehreremal (50) verflüssigte Gelatine:						
1. Probe	5	9	6	10	15	17
2. Probe	5	9	6	10	15	17
Kontrolle:						
1. Probe	3	7,25	4	8	12	13
2. Probe	3	8	4	8	12	13

Resultat: Aus diesem Versuche ersieht man, dafs die wiederholt verflüssigte Gelatine viel leichter verflüssigungsfähig ist als die Kontrollproben, so dafs nach drei Tagen das Verhältnis gleich 5 zu 3 ist.

Nach einer gewissen Zeit, wenn das Enzym nicht mehr auf die Gelatine wirkt und wenn diese zum grofsen Teile die Erstarrungskraft verloren hat, geschieht es, dafs dieselbe bei 15° nicht mehr in wenigen Minuten erstarrt, wie Malfitano es möchte, sondern erst nach 10—24 Stunden. Dies zeigt sich besonders, wenn es sich um wenig tätige Enzyme handelt, oder wenn kleine Quantitäten derselben im Verhältnis zur Gelatine angewandt wurden, wie dies meistens geschieht.

In diesen Fällen kommt es dann vor, wie man leicht begreift, dafs, wenn zur Erstarrung der Gelatine 10—24 Stunden notwendig sind, die genaue Berechnung der Stunden, in welchen die Fluidifikation stattgefunden hat, unmöglich ist.

Duclaux und Malfitano mufsten nicht weniger als 24—36 Tage auf die Resultate ihrer Forschungen warten. Und diese Autoren betrachteten als besonderen Vorzug dieser Methode (so dafs sie dieselbe jener der feste Gelatine-Röhrchen-Methode vorzogen) die Schnelligkeit, mit welcher man die Resultate erlangt!

Ich hingegen kann in wenigen Stunden, höchstens in 2—3 Tagen das Resultat erkennen, und jedermann kann wahrnehmen, auch beim blofsen Durchlesen meiner Arbeiten, dafs die Aktivität des Enzyms monatelang fortdauert.

Die Autoren wollen einen grofsen Übelstand in meiner festen Gelatinmethode gefunden haben, weil man mit derselben die Proben bei Zimmertemperatur halten mufs, die aber unbeständig ist.

Hätten sie meine Arbeiten etwas aufmerksamer durchgelesen, so würden sie sich diesen Irrtum erspart haben, denn ich schrieb, dafs wenn man lange und delikate Versuche anstellen will, man die Proben in einem Thermostaten von 20—22° aufbewahren mufs. Aufserdem wiederhole ich noch, dafs das Aufbewahren der Proben bei 35°, besonders bei der von den Verfassern erfundenen Methode gefährlich ist, da hierdurch die Enzyme geschwächt werden.

Ich komme daher zu dem Schlusse, dafs meiner Ansicht nach die Verfasser keine neue Methode erfunden haben, sondern dafs sie nur die Geschicklichkeit gehabt haben, die schlechteste meiner drei Methoden, die ich bereits verworfen hatte, zu rehabilitieren.

In dieser Hinsicht auch, obwohl etwas geheim und anstatt Duclaux zu erinnern, dafs das Bekritteln der Arbeiten anderer, ohne sie mit der nötigen Aufmerksamkeit gelesen zu haben, nicht ratsam ist, begnügte ich mich, ihm nur eine Stelle meiner Arbeit zu übersenden und ihm in höflichster Weise mitzuteilen, dafs ich schon vor vielen Jahren auch die Methode der flüssigen Gelatine beschrieben habe, und dafs ich eine Berichtigung wünsche.

Das Verlangen einer zweiten Berichtigung scheint den geistreichen Kritiker gelangweilt zu haben, denn anstatt direkt zu antworten, wie er es früher getan, benutzte er sein Traktat und vielleicht auch seinen Namen, um seine irrtümliche Kritik wieder aufzunehmen, indem er in reichlicher und traurigster Weise die gröſste Ignoranz in bezug auf die angegriffene Arbeit und eine Heftigkeit dem Verfasser gegenüber bewies.

In diesem Traktat drückt Duclaux sich folgendermaſsen aus:

»Comme M. Fermi a constamment tablé sur leur identité, comme il a en outre souvent négligé de faire ses essais en double (sic), l'un sur le liquide diastasifere, l'autre sur le même liquide bouilli, de façon à voir si l'action observée était ou non une action diastasique, il est difficile de faire, dans la science une place a ses resultats!

Wirklich halte ich es für überflüssig zu beweisen, daſs sowohl die erste wie auch die zweite dieser Behauptungen vollständig falsch sind, und daſs auf den lächerlichen Schluſs, in welchem Duclaux in zu kindischer Weise die Repressalien durchschauen läſst, verschiedene Verfasser, die über die Fermente geschrieben, schon geantwortet haben.

In bezug auf die beiden Vorwürfe, die Duclaux mir macht, erwidere ich nur, daſs es falsch ist, daſs ich die Identität der gelatinolytischen Enzyme mit dem Trypsin beständig behauptet habe, denn absichtlich habe ich mich nie mit dieser Frage beschäftigt, ebenso falsch ist es, wenn er sagt, ich habe die Kontrollproben vernachlässigt, denn wenn irgend etwas in meinen Forschungen in die Augen springt, so glaube ich, sind es gerade die Kontrollversuche, auf die ich stets und ich glaube, fast pedantisch gesehen habe. Es genügt, nur einen Blick auf meine erste Arbeit über die Fermente (die peptischen und diastatischen Fermente der Mikroorganismen Giornale della R. A. di med. di Torino 1890. Heft 1—2) zu werfen, um die Behauptung Duclaux beurteilen zu können.

Schon auf den ersten Seiten wird man in der Tat finden, daſs ich nicht nur das Kochen angewandt habe, wie Duclaux mir anratet, um die Keime zu entfernen und so das Vorhanden-

sein der Enzyme zu beweisen, sondern dafs ich auch zu verschiedenen anderen Mitteln meine Zuflucht genommen habe, was übrigens aus den blofsen Titeln der verschiedenen Versuche hervorgeht, wie z. B.

a) Versuch 1 (Seite 3) Vernichtung der direkten Tätigkeit der Mikroben mittels Sublimat.

b) Versuch 2. (Seite 4) Vernichtung der direkten Tätigkeit der Bakterien mittels Karbol und Salicylsäure.

c) Versuch 3 (Seite 5) Vernichtung der direkten Tätigkeit der Mikroben mittels Chlorwasserstoffsäure.

d) Versuch 7 (Seite 7) Vernichtung der Tätigkeit der Bakterien mittels fraktionierter Sterilisierung.

e) Versuch 15 (Seite 14) Wirkung verschiedener Temperaturen auf die Fermente (50—60—70—140°).

Hätte Duclaux noch darauf geachtet, dafs die von mir angewandte Gelatine antiseptisch war durch Hinzufügung von Karbolsäure, Thymol etc., so würde er einen besseren Punkt gewählt haben, mich anzugreifen.

VI. Die Alkalialbuminate als neue Reagentien der proteolytischen Enzyme.

Es war von grofser Wichtigkeit, ein der höchsten Serie dieser Substanzen angehörendes Albuminoid zu finden, welches erstarrt und, der Wirkung des zu studierenden Enzyms unterworfen, uns erlauben würde, die Proben in einer Temperatur über 30° zu bewahren.

Um zu diesem Ziele zu gelangen, hätte ich natürlich ein flüssiges und erstarrungsfähiges Albuminoid, wie z. B. das Blutserum oder das Eiereiweifs wählen müssen; diese beiden Substanzen liefern, wie sie sind, kein empfindliches Reagens um das Vorhandensein sehr schwacher, proteolytischer Enzyme, wie man sie sowohl im Pflanzen- wie im Tierreiche sehr verbreitet findet, zu beweisen. Das von mir, glaube ich, zum ersten Male in der Röhrchenmethode angewandte erstarrte Blutserum bildet trotz seiner Fähigkeit, durch verschiedene mikrobische Enzyme verflüssigt zu werden, immerhin ein Reagens, das viel weniger

empfindlich ist (über 1000 Mal) als die Gelatine; ohne von dem geronnenen Eiereiweifs zu sprechen, welches, wie man weifs und wie auch ich wiederholt bewiesen habe, wenn es als Pepsinreagens (Methode Mette) und als Trypsinreagens dienen kann, vorausgesetzt, dafs es sehr tätig ist, gar nicht oder ungenügend auf die Tätigkeit der zahlreichen Serie der oben erwähnten schwachen Enzyme einwirkt.

Ich kam daher auf den Gedanken, einige Abänderungen vorzunehmen, besonders in bezug auf das Eiereiweifs, Abänderungen, welche dem mir vorgesteckten Ziele entsprechen würden. Auf diese Weise kam ich auf die alkalischen Albuminate und versucht mit Ammoniak, kohlensaurem Natron und mit Atzkali. Die in dieser Hinsicht angestellten Versuche waren sehr verschiedenartig und zahlreich, wie man aus dem nachstehenden Überblick wahrnehmen kann.

1. Versuche mit Eiereiweifs, welches mit Ammoniak, kohlensaurem Natron und Kali behandelt war.

2. Versuche mit Blutserum vom Ochsen und vom Schweine.

3. Versuche in bezug auf den Einflufs, der auf das Alkalialbuminat ausgeübt wird, wenn es eine gewisse Zeit (24 Stunden lang) in einer Temperatur von 30° bleibt, bevor es zur Gerinnung gebracht wird.

4. Versuche, um die passende Temperatur und die Dauer derselben zu bestimmen, um die beste Erstarrung zu erlangen.

5. Versuche, die geeignet sind, den Einflufs festzustellen, welchen das Schütteln oder Nichtschütteln des Eiweifses und die Mischungen des Eiweifs oder des Serums mit den Alkalien auf die Erstarrung der Albumine ausübt.

Anstatt die Resultate eines jeden Versuches zu wiederholen, führen wir dieselben zusammen am Schlusse dieses Kapitels.

Versuche mit Eiereiweifs.

Versuch 1.

Gut geschlagenes und dekantiertes Eiereiweifs, welchem 0,5 % Karbolsäure zugefügt wurde, verteilte ich in Prouvetten von einem Kaliber von 10,5 mm in der Menge von 5 ccm pro Stück.

Hierauf fügte ich in vier dieser Prouvetten, welche das Eiweifs enthielten, 1—2—3—4 ccm Ammoniak, bei anderen vier die gleichen Propor-

tionen einer kohlensauren Natronlösung zu 20 %, während ich vier anderen 0,5—1—1,5—2 ccm einer Lösung Ätzkali zu 10 % beifügte.

Die zwölf Prouvetten wurden dann mit vier Kontrollprouvetten, welche anstatt des Alkali nur 1—2—3—4 ccm Wasser enthielten, 30 Minuten lang in ein Wasserbad zu 70° gebracht.

Ammoniak konz.				Kohlensaures Natron 20 %				Ätzkali 10 %			
1 ccm	2 ccm	3 ccm	4 ccm	1 ccm	2 ccm	3 ccm	4 ccm	0,5 ccm	1 ccm	1,5 ccm	2 ccm
dicht und durchsichtig	dicht und durchsichtig	weich und durchsichtig	flüssig und durchsichtig	dicht und undurchsichtig	dicht und undurchsichtig	dicht und durchsichtig	dicht und durchsichtig	dicht und durchsichtig	dicht und durchsichtig	weich	flüssig

Empfindlichkeit der erlangten Eiereiweifs-Albuminate dem Trypsin gegenüber.

Jetzt blieb uns noch übrig, zu versuchen, ob wir mit den erhaltenen Albuminaten ein Reagens zur Verfügung hatten, welches für die Forschungen in bezug auf die proteolytischen Enzyme geeignet wäre. In einem ersten Experimente versuchte ich demnach mit einer Trypsinlösung zu 5 ‰. Am 25. Mai gofs ich in die Prouvetten, welche die festen und durchsichtigen Albuminate erhielten, 1 ccm einer Trypsinlösung zu 5 ‰, brachte sie dann in einen Ofen zu 30° und mafs von Zeit zu Zeit die Schicht des aufgelösten Albuminats.

Das Resultat war:

Zahl der Tage	Ammoniak		Kohlensaures Natron 20 %				Ätzkali 10 %	
	1 ccm	2 ccm	1 ccm	2 ccm	3 ccm	4 ccm	0,5 ccm	1 ccm
2	4 mm	15 mm	4 mm	5 mm	7 mm	6,5 mm	6 mm	5 mm
3	6,5 »	18 »	8 »	11 »	10 »	11 »	8,5 »	8 »
5	10 »	24 »	11 »	9 »	11 »	13 »	17 »	30 »
6	12,5 »	29 »	16 »	13 »	15 »	13,5 »	22 »	
11	17 »	32 »	24 »	18 »	20 »	30 »	30 »	

Versuche mit Blutserum.

Versuch 1.

Blutserum mit 5—10—15—20—25 % Ammoniak wurde in Röhrchen verteilt. Diese wurden, nachdem sie 24 Stunden lang bei 35° gehalten waren, 30 Minuten lang in ein Wasserbad zu 70° gebracht. Hierauf wurde die Empfindlichkeit probiert, indem man 1 ccm Merksches Trypsin 1 ‰ in dieselben gofs; dann wurden sie in den Ofen auf 35° gebracht.

Beim Messen der allmählich aufgelösten Gelatineschicht ergab sich folgendes Resultat:

Ammoniak	Verflüssigte Schicht in			
	8 Tagen	10 Tagen	12 Tagen	34 Tagen
	mm	mm	mm	mm
5 %	7	—	—	7
10 »	$7\frac{1}{2}$	9	$11\frac{1}{2}$	18
15 »	11	13	15	24
20 »	22	26	30	41
25 »	0	0	0	0

Versuch 2.

Nach Wiederholung des Versuchs ergab sich folgendes Resultat:

Ammoniak	3	15	18	19	20	22	30	34
	mm	mm	mm	mm	mm	mm	mm	mm
5 %	0	0	0	0	0	0	0	0
10 »	5	$13\frac{1}{2}$	15	17	9	11	26	—
15 »	$3\frac{1}{2}$	—	—	—	13	—	18	20
20 »	3	8	9	10	12	17	21	—
25 »	6	23	25	27	30	$31\frac{1}{2}$	37	43

Versuch 3.

Derselbe Versuch wurde wiederholt, indem ich anstatt des Ammoniaks Ätzkali zu 0,5—1,5 % anwendete.

Folgende Tabelle gibt die Resultate:

Kalilauge	3	6	17	19	21	25	31	32	33	35
	mm	mm	mm	mm	mm	mm	mm	mm	mm	mm
0,5 %	4	12	17	22	24	27	30	32	$34\frac{1}{2}$	37
1 »	3	—	—	8	11	—	—	—	—	—
1,5 »	5	10	$15\frac{1}{2}$	$18\frac{1}{2}$	20	22	24	26	$28\frac{1}{2}$	30
2 »	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2,5 »	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Versuch 4.

Das folgende Experiment beweist, daſs, wie ich bereits in bezug auf das Fibrin[1]) bewiesen habe, sich das Blutserum des Ochsen und jenes des Schweines beständig sehr verschiedentlich verhalten, so daſs beide voneinander unterschieden werden können. Auf gewöhnliche Weise zubereitete Mischungen von Ochsenserum und Ammoniak in bekannter Proportion wurden in Mengen von 1 ccm in Röhrchen gegossen. Dieselben wurden

1) Claudio Fermi, Die Auflösung des Fibrins durch Salze etc. Zeitschr. f. Biol., Vol. XXVIII.

dann zur Verdichtung gebracht und ich gofs 1 ccm Merksches Trypsin 1 : 1000 darauf. Nach 12 Tagen wurde die flüssige Schicht gemessen.

Als Resultat ergab sich:

Ammoniak	Ochsenserum		Schweineserum		Eiereiweifs	
	Erstarrung	Verflüssigung	Erstarrung	Verflüssigung	Erstarrung	Verflüssigung
5 %	+	1	+	5	+	0
10 »	+	9	+	11	+	0
15 »	+	14	0	0	+	2
20 »	+	25	0	0	+	6
25 »	+	26	0	0	+	0

Versuch 5.

Ochsenblutserum wurde mit einer Lösung Karbolsäure (0,5 %) im Verhältnis zu 20—40 % verdünnt und mit der optima Dosis von Ammoniak, dieses zu 4 %, alkalisiert und in Röhrchen verteilt. Diese, 30 Minuten lang auf 70° erwärmt, erstarrten ganz und gar nicht.

Empfindlichkeit des alkalischen Ochsen- und Schweineblutserums.

Nach diesen Versuchen war es von Interesse, die verschiedene Empfindlichkeit dieser drei Alkalialbuminate den Enzymen gegenüber festzustellen.

Zu diesem Zwecke gofs ich 1 ccm von einer Lösung Trypsin (Merk) in verschiedene Konzentrationen in Röhrchen, die 1 ccm der drei erstarrten Alkalialbumine enthielten. Die erhaltenen Resultate folgen in nachstehender Tabelle:

Albuminate	Verflüssigung durch Trypsin				
	1 : 1000	1 : 3000	1 : 5000	1 : 6000	1 : 7000
Blutserum v. Ochsenblut + Ammoniak 20 %	+	+	+ 0	?	0
Blutserum v. Schweineblut + Ammoniak 5 %	+	+	+ 0	0	0
Eiereiweifs 20 %	+	0	0	0	0

Einflufs der Aufbewahrung der Alkalialbumine 24 Stunden lang bei 30° Wärme, bevor es zur Koagulation gebracht wird.

Um diese Frage zu lösen, machte ich die beiden folgenden Versuche.

Versuch 1.

Ich bereitete eine Mischung von Serum und Ammoniak, sowie eine von Serum und Ätzkali in den schon versuchten Proportionen und verteilte

sie zu je 1 ccm in Röhrchen. Einen Teil derselben brachte ich sofort zur Erstarrung in einem Wasserbade von 70°, 30 Minuten lang, den anderen Teil erst, nachdem sie 24 Stunden lang in einem Ofen bei 30° gewesen waren.

Hierauf goſs ich 1 ccm Trypsin Merk zu 1‰ in die erstarrten Röhrchen. Nach 7 Tagen ergab sich folgendes Resultat:

Ammoniak	Geronnen nach 24 Stunden		Sogleich geronnen	
	Erstarrung	Verflüssig.	Erstarrung	Verflüssig.
		mm		mm
5 %	+	7	+	25
10 »	+	7,5	0	
15 »	+	11	0	
20 »	+	22	0	
25 »	+	26	0	

Versuch 2.

Das Experiment wurde wiederholt wie oben, indem anstatt des Ammoniaks Kalilauge angewendet wurde.

Das nach 4 Tagen erlangte Resultat war:

Kalilauge	Zur Erstarrung nach 24 Std. gebracht		Zur Erstarrung sofort gebracht	
	Erstarrung	Verflüssig.	Erstarrung	Verflüssig.
0,5 %	+	4	+ unregelmäſsig	4 unregelmäſsig
1 »	+	3	+ unregelmäſsig	
1,5 »	+	5	0	
2 »	0		0	
2,5 »	0		0	

Betreff der Alkalialbuminate erhaltene Ergebnisse.

Eiereiweiſs: 1. Die Ammoniakalbuminate zu 20 und 40% NH^3 zeigten sich sehr durchsichtig und fest, so daſs sie vollständig dem Zwecke entsprechen, während die zu 60% stets zu weich blieben und für uns unbrauchbar waren, obwohl sie immer ein durchsichtiges, bernsteinfarbiges Albuminat bildeten.

2. Kohlensaures Natron 20%. Die Versuche mit 1—2 ccm Soda 20% zu 5 ccm Eiereiweifs gaben stets ein festes aber undurchsichtiges Albuminat. Hingegen entsprachen besser die mit 3 und 4 ccm. Diese gaben ein festes und durchsichtiges Albuminat, welches aber stets dem mittels Ammoniak und Kalilauge erzielten nachstand.

3. Ätzkali. Ein gutes, festes und durchsichtiges, schön bernsteinfarbiges Albuminat erzielten wir mit 0,5—1 ccm Kalilauge zu 5 ccm Eiereiweifs, während jenes mit 1,5 zu weich und jenes mit 2 ccm fast flüssig war.

Die besten Resultate in bezug auf die physischen Merkmale, d. h. der Durchsichtigkeit und der Festigkeit erhielten wir mit 1—2 ccm Ammoniak resp. 20 bis 40% und mit der Kalilauge von 0,5—1%.

Starr, aber weniger durchsichtig war hingegen das Albuminat, welches wir mittels kohlensauren Natrons erlangten.

4. Die besten Resultate, nicht nur in Hinsicht auf die Empfindlichkeit des Reagens, d. h. die Schnelligkeit, mit welcher es durch das Trypsin aufgelöst wird, sondern auch in bezug auf die fortschreitende Regelmäfsigkeit der Auflösungsschicht erzielten wir mit dem Ammoniak. Dieses im Verhältnis von 40% (2 ccm auf 5 Eiweifs) hat an Schnelligkeit im Auflösen anfangs dreimal und dann zweimal jenes mit 20% Ammoniak (1 ccm auf 5 Eiweifs) übertroffen.

5. In Hinsicht auf die Regelmäfsigkeit der Fluidifikation haben die erwähnten Ammoniakalbuminate die durch kohlensaures Natron und Ätzkali erhaltenen übertroffen; in den mit kohlensaurem Natron bemerkte man nach 10—11 Tagen eine sehr unregelmäfsige Verflüssigung und zwar in allen Proben, und das Kalialbuminat (0,5 ccm auf 5 Eiweifs) gerann sonderbarerweise am 11. Tage und das, zu 1 ccm auf 5 Eiweifs, hatte sich schon nach 3 Tagen ganz aufgelöst.

6. Was die Schnelligkeit der Verflüssigung der Albuminate mit kohlensaurem Natron betrifft, so fand man weder einen bedeutenden noch beständigen Unterschied, mochte dasselbe in Proportionen von 1 oder 2, 3, 4 ccm einer 20proz. Lösung auf 5 ccm Eiweifs zubereitet werden.

7. Dasselbe zeigte sich bei den zwei Albuminaten mit Ätzkali (0,5—1 ccm einer 10proz. Lösung auf 5 ccm Eiweifs) in den ersten zwei Tagen wenigstens, denn am 3. Tage war das Albuminat von 1 ccm auf 5 ccm, wie schon gesagt, gänzlich aufgelöst.

8. Demnach wäre das empfindbarste Albuminat, d. h. das, welches am schnellsten zur Verflüssigung gebracht werden kann, jenes, welches mit 20proz. Ammoniak zubereitet wird.

Blutserum. 1. Der Zusatz des Ammoniak zum Serum, im Verhältnis von 5%, vermehrt um etwas die Empfindlichkeit dem Trypsin gegenüber.

2. Das Maximum der Empfindlichkeit erzielt man mit 25%, doch kommt es bisweilen vor, dafs das Serum nicht erstarrt, oder nur ungenügend und unregelmäfsig.

3. Der Prozentsatz des Ammoniak, der das Serum empfindlich macht, indem es demselben zu einer durchsichtigen Gelatine zu erstarren erlaubt, ist jener von 15—20%.

4. Auch der Verlauf der Verflüssigung vollzieht sich ziemlich regelmäfsig, einen Monat hindurch. Die Kalilauge gibt wie das Ammoniak eine feste und durchsichtige Gelatine, die dem Trypsin gegenüber bedeutend empfindlicher ist als das natürliche Serum, aber nur im Verhältnis von 0,5—1,5%, d. h. in einem zehnmal geringeren Verhältnis als das Ammoniak.

5. Das Schweineblutserum verliert die Erstarrungsfähigkeit mit einer 4—5mal geringeren Menge Ammoniak, als jene ist, die noch die Erstarrung des Ochsenserum

erlaubt. Aufserdem erstarrt es aus noch unbekannter Ursache bisweilen nur mit einem Ammoniakgehalt zu 10 und auch zu 15%, doch seltener, zu 20—25% aber nie.

6. Anderseits ist das Schweineserum mit 5% Ammoniakgehalt, d. h. mit jener Menge, die ihm noch erlaubt zu erstarren, weniger empfindlich als das Ochsenserum, welches dieselbe Menge Ammoniak enthält.

Das Albumin, welches dieselbe Menge Ammoniak als das Ochsenserum enthält, erstarrt vollständig wie dieses, doch ist es dem Trypsin gegenüber weniger empfindlich.

7. Das Ochsenserum mit 20% Ammoniak, der Dosis optima entsprechend, ist stets empfindlich einer Trypsin-(Merk)lösung 1:3000 gegenüber.

Bald positive, bald negative Resultate gab eine gröfsere Verdünnung des Trypsins von 1:5000 und 1:6000, während man fast beständig negative Resultate mit einer gröfseren Verdünnung des Trypsins erhielt.

8. Das Schweineblutserum, welches 5% Ammoniak enthielt, die einzige Dosis, die manchmal ein positives Resultat erzielte, gab meistens negative Resultate. Mit gröfseren Trypsinverdünnungen waren die Resultate beständig negative.

9. Das Eiweifs gab stets negative Resultate, selbst mit einer Trypsinlösung von 1:3000.

10. Die drei nicht alkalisierten Albuminate, auch von 1‰, gaben beständig negative Resultate.

Das Ammoniakserum erstarrt und verflüssigt sich viel schneller und regelmäfsiger, wenn die Mischung vor dem Gerinnen 24 Stunden lang in einem Ofen bei 30° bleibt.

11. Das Schütteln oder Nichtschütteln des Eiweifses vor dem Hinzufügen des Alkali ist fast ohne Bedeutung, da man ebenfalls ohne Schütteln ein festes und durchsichtiges Albuminat erhält.

12. Von grofser Wichtigkeit hingegen ist das gute Schütteln der Mischung. Denn während man beim tüchtigen Schütteln ein gleichmäfsig festes und durchsichtiges Albuminat erhält, so ist das, welches nicht geschüttelt wird, unregelmäfsig fest oder sogar ganz flüssig, wenn man nur einmal die Prouvette umkehrt.

13. Läfst man die Mischung 30' lang bei 70°, so erhält man ein gutes Albuminat, hingegen ist dies nicht der Fall, wenn sie nur 15' in derselben Temperatur bleibt.

Diese Albuminate können sowohl bei den Röhrchen- wie auch bei den Schalenmethoden angewandt werden. In letzterem Fall giefst man eine Schicht von 1 ccm flüssigen Albuminates in eine Schale, bringt dieselbe in eine Temperatur von 70°, zu welchem Zwecke man den Kochschen Apparat zur Erstarrung des Blutserums anwendet, welcher genau wagrecht gesetzt wird. Sodann sät man auf die Oberfläche des erstarrten Albuminates die Materialstückchen, in denen man das Enzym sucht und zwar in geordneter Weise und den gleichmäfsig nebeneinander auf den Boden der Schalen geklebten Angaben entsprechend.

VII. Die Empfindlichkeit der Gelatine, des Fibrins, des einfachen, verdünnten und ammoniakalischen Blutserums, des Kaseins und des Eiweifses in vergleichender Weise studiert.

Um die Empfindlichkeit der Gelatine hervorzuheben und dieselbe besser beurteilen zu können, wollte ich sie mit dem Fibrin, dem Blutserum, dem Eiweifs und dem Kasein vergleichen.

Ich stellte daher folgende Versuche an:

A. Empfindlichkeit des Fibrins.

Versuch 1.

Ich lasse hier die Tabelle folgen, welche die Resultate eines meiner vor vielen Jahren angestellten Versuche wiederbringt.

Trypsinlösung	Schicht der aufgelösten Gelatine	Fibrin $^1/_2$ g pro Probe
1 : 1 000	6 mm	gänzlich aufgelöst
	6 »	gänzlich aufgelöst
1 : 2 000	4,5 »	gänzlich aufgelöst
	4,5 »	gänzlich aufgelöst
1 : 4 000	4 »	gänzlich aufgelöst
	4 »	unvollständig aufgelöst
1 : 8 000	3 »	nicht aufgelöst
	3 »	unvollständig aufgelöst
1 : 16 000	2 »	nicht aufgelöst
	2 »	nicht aufgelöst
1 : 32 000	0,5 »	nicht aufgelöst
	0,6 »	nicht aufgelöst

Resultat: Die Gelatine war also in diesem Falle achtmal empfindlicher als das Fibrin.

Versuch 2.

In Prouvetten, welche 5 ccm Merksches Trypsin in verschiedenen Verdünnungen (1:100 000, 50 000, 33 000, 25 000, 20 000, 16 000, 14 000, 12 000, 11 000, 10 000) enthielten, wurden frische Fibrinflöckchen von Ochsenblut gelegt. Diese Prouvetten wurden dann in einem Ofen bei 30° aufbewahrt. Nach 6 Tagen war das Fibrin noch unverändert.

Ich wiederholte dasselbe Experiment mit Ochsenfibrin, welches in Glyzerin aufbewahrt war (und was fast immer empfindlicher ist) und erhielt dasselbe Resultat.

Dieses Experiment wiederholte ich, indem ich Fibrin vom Schweine anwandte, das, wie aus meinen anderen Versuchen hervorgeht, bedeutend empfindlicher ist als jenes des Ochsen, und auch als jenes des Pferdes und des Schafes, doch blieb das Resultat das gleiche. Das Trypsin 1:1000 hält sich unversehrt auch 6 Tage lang.

Versuch 3.

Ich wiederholte denselben Versuch mit einer Trypsinlösung von 1 : 10 000 bis 1 : 5000 und erlangte nach 8 Tagen ein gänzlich positives Resultat.

Wir kommen daher zu dem Schlusse, dafs sowohl das Ochsenfibrin, wie jenes vom Schweine in der Lösung von circa 1:8000 dem Trypsin gegenüber am empfindlichsten ist.

Auch wenn die Empfindlichkeit des Fibrins in Gegenwart von noch energischeren Trypsinpräparaten die oben angegebene Grenze übersteigen und dieses Enzym auch bei 1:15000, einer Grenze der Empfindlichkeit, die ich nie erreicht habe, noch zu entdecken wäre, so würde die Empfindlichkeit doch immer 70mal geringer sein als die der Gelatine zu 2—3 %, Natron zu 1—2 %, da diese, wie wir bewiesen haben, bis zu einer Lösung von 1:1400000 empfindlich ist.

Auch die folgenden Betrachtungen sprechen gegen das Fibrin und zugunsten der Gelatine.

2. Um die Anwesenheit eines proteolytischen Enzyms mittels Fibrin nachzuweisen, sind wenigstens 10—20 ccm Flüssigkeit zu den Untersuchungen erforderlich, während hingegen 1 ccm, ja sogar auch ½ ccm mit der Gelatine hinreicht.

2. Mit der Gelatine kann man ganz genau die Wirkung des Enzyms beobachten und messen.

3. Selbst bei langer, monatelang andauernder Wirkung der Enzyme auf die Gelatine kann man den Verlauf beobachten. Dieses ist nicht möglich bei dem Fibrin, die Fermente bei 30° bis 40° verlieren schnell ihre Kraft und haben auf dasselbe keine Wirkung mehr.

4. Mit der Gelatine kann man viel leichter die aktiven, physisch-chemischen Agentien auf die Enzyme studieren als mit dem Fibrin. Dies ist mit dem Fibrin nicht möglich, da diese Substanzen einerseits das Fibrin zusammenziehen und es weniger löslich machen, anderseits die Enzyme so schwächen, dafs sie nicht mehr auf das Fibrin wirken.

Mit der Gelatine genügt zum Unterschiede von dem, was mit dem Fibrin geschieht, das einfache Kriterium der Verflüssigung, da Spuren von Verflüssigung hinreichend sind, mit Gewifsheit die Anwesenheit eines Enzyms nachzuweisen.

5. Anderseits können die Gelatineröhrchen tage-, ja sogar monatelang mit allerlei organischen Flüssigkeiten wie Urin, Milch, bakterische Massen usw., welche Antiseptica enthalten und auf 100° erwärmt sind, erhalten werden, ohne dafs nur eine Spur von Verflüssigung wahrzunehmen sei.

Das Fibrin hingegen löst sich auch mit verschiedentlicher Schnelligkeit auf, je nach der Gattung des Tieres dem es angehört, und zwar in sauren Flüssigkeiten wie auch in alkalischen und neutralen. Deutschmann ([1]) fand, dafs das Ätzkali, 5‰ das Fibrin der Ratte in 30′, das des Meerschweinchens, des Huhnes, des Lammes, der Ente, der Gans, der Taube in 45—60′ auflöst, während jenes des Hundes, der Katze, des Schweines, des Ochsen, des Menschen, mehrere Stunden erfordert.

Green[2]) konstatiert, dafs das Fibrin des Schafes sich im Natriumchlorid zu 10% auflöst.

Gautier[3]) und Hammarsten[4]) weisen die Lösbarkeit des Fibrins in den Salzen nach.

Auch ich[5]) fand beim Studium der Solubilität des Fibrins in den Säuren, dafs das Fibrin vom Schweine sich in HCl 5‰, in wenigen Stunden auflöst. Weniger auflösbar ist das vom Schafe und vom Pferde, noch weniger aber das vom Ochsen.

Auch diese Unterschiede der Solubilität des Fibrins, welche nicht nur von Tier zu Tier verschieden sind, sondern sogar wechseln, je nachdem sie vom Arterienblute oder vom Venenblute, von dem oberen Teile oder von dem unteren des Gerinnsels herstammen, sprechen nicht zugunsten der Sicherheit dieses Reagens im Forschen nach den proteolytischen Enzymen.

B. Empfindlichkeit des Blutserums.

Ich untersuchte die Sensibilität des Blutserums, vom Ochsen und vom Schweine. Zu diesem Zwecke verteilte ich das Serum in Mengen von je 1 ccm pro Röhrchen und brachte es zur Erstarrung ½ Stunde lang in ein Wasserbad von 70°. Nachdem die obere Grenze des Serums angezeichnet war, gofs ich 1 ccm

1) Beiträge zur Kenntnis des Blutfaserstoffes.

2) Natriumchlorid bei der Lösung von Fibrin. Jahresber. d. Tierchemie, XVIII, 76, 1888.

3) Lösliches Albumin durch die Spaltung des Fibrins. Compt. rend., 27. Juni 1874.

4) Faserstoffgerinnung. Jahresber. d. Tierchemie, 25, 1875.

5) Zeitschr. f. Biologie, XXVIII. Die Auflösung des Fibrins durch Salze und verdünnte Säuren.

Trypsin in der Verdünnung von 1:1000—2000—3000—4000—5000 in die Röhrchen; nach 10 Tagen wurde die aufgelöste Serumschicht gemessen und man fand nur Spuren einer Verflüssigung in den Röhrchen mit Trypsin von 1:1000 und zwar $^1/_2$ mm und 1 mm.

C. Empfindlichkeit des verdünnten Blutserums.

Da man, um die Empfindlichkeit der Gelatine zu steigern, dieselbe in verschiedenen Konzentrationen (3—5—10%) zubereiten kann, wollte ich sehen, ob es möglich wäre, die Empfindbarkeit des Serums und des Eiweifses zu vermehren, durch verschiedengradige Verdünnungen, ohne dafs sie ihre Erstarrungskraft einbüfsten.

Versuch 1.

Ich bereitete verschiedene Verdünnungen von Serum und Eiweifs in Prouvetten, verteilte sie in Röhrchen und brachte diese sodann zur Erstarrung 30 Minuten lang in ein Wasserbad von 70°. Hierauf gofs ich in die geronnenen Röhrchen 1 ccm Trypsin Merk zu 1‰ und liefs sie 14 Tage lang bei 30° stehen. Das Resultat war:

Verdünnungen	Erstarrung	Verflüssigung
Serum 4 ccm + Karbolsäurelösg. 1 ccm	+	0
» 3 » + » 1 »	+	0
» 2 » + » 1 »	+	0
» 1 » + » 1 »	+	0
» 1 » + » 1 »	+	0

Das bis zum Zweifachen seines Volumens verdünnte Serum gerann noch, nahm aber nicht sichtlich an Empfindlichkeit zu.

Versuch 2.

Ich wiederholte dasselbe Experiment, indem ich das Serum mit Glyzerin in den gleichen Proportionen anstatt mit Karbolsäurelösung verdünnte und erhielt das folgende Resultat:

Resultat: Keines der Röhrchen gerann nachdem sie in das Wasserbad gebracht worden waren. Das Glyzerin ist also nicht geeignet zu diesem Zwecke.

D. Empfindlichkeit des Eiweifses.

Da das geronnene Eiweifs bedeutend empfindlicher ist dem Trypsin als dem Fibrin gegenüber, so verglich ich mit bedeutend konzentrierteren Trypsinlösungen und zwar zu 1:5000—1:4000—1:3000—1:2000—1:1000.

In diesem Zwecke legte ich in eine jede dieser Prouvetten, welche 5 ccm benannter Lösung enthielten, einen Würfel von geronnenem Eiweifs, der 5 mm pro Seite mafs, sowie ein viereckiges Stück, dessen Seiten 5 mm und die Höhe nur 1 mm mafsen und brachte die Proben in eine Temperatur von 30°. Selbst nach 15 Tagen erzielte ich ein fast vollständig negatives oder unregelmäfsiges Resultat, denn während in fast allen Proben die Würfel sich vollständig unversehrt erhalten hatten, war das dünnere Stück aufgelöst, doch konnte man dem keinen Wert zuschreiben, da die Auflösung in unregelmäfsiger Weise vor sich ging ohne zu einem Schlufs zu führen; so hatte man z. B. eine Auflösung bei 1:2000, während sie ausblieb bei 1:1000 und 1:500.

Man kann deswegen hieraus schliefsen, dafs das Eiweifs, auch angenommen, dafs es dem Trypsin gegenüber in der Lösung von 1:500 empfindlich sei, ungefähr 2800mal schwächer wirkt als die Gelatine, deren Empfindlichkeit, wie wir gesehen haben, bis auf 1:1400000 kommen kann.

E. Empfindlichkeit des Kaseins.

Ich vollzog dieses Experiment in derselben Weise wie die vorigen, indem ich die Eiweifswürfel und Stückchen durch Würfel und Parallelepipedons von Schweizerkäse ersetzte, der infolge früher von mir vorgenommener Versuche sich als für ähnliche Versuche als am geeignetesten gezeigt hatte, da er sich am leichtesten zerschneiden läfst und sich nicht in einer unwirksamen Flüssigkeit (Wasser) auflöst, wie das bei dem Fontinakäse geschieht, während er dem Trypsin und dem Pepsin gegenüber einer der empfindlichsten ist.

Resultat: Die Prouvetten wurden alle 5 Tage untersucht, und ich konnte feststellen, wie dies auch beim Eiweifs der Fall war, dafs die Auflösung einiger der dünneren Stücke unvollständig vor sich ging bei einer Lösung von 1:5000 bis 1:2000, dafs die Auflösung nur vollständig wurde in jener von 1:1000.

Demnach ist hieraus zu schliefsen, dafs die Empfindlichkeit des versuchten Kaseins ungefähr 1400 mal geringer ist als jene der Gelatine.

Ich wiederholte den Versuch mit Ricotta (Molkenkäse), und sah, dafs dieser bedeutend empfindlicher ist als der Schweizerkäse, und zwar so, dafs er sich auch in einer Trypsinlösung von ungefähr 1:5000 auflöst. Demnach wäre die Ricotta 280 mal weniger empfindlich als Gelatine.

F. Empfindlichkeit der Muskeln.

Ich wiederholte den Versuch mit Muskelstückchen von gleicher Gröfse als jene, die ich für das Eiweifs anwandte. Noch nach 4 Tagen waren die Muskelstückchen unversehrt; die Empfindlichkeit der Muskeln dem versuchten Trypsin gegenüber ist also geringer bei 1:1000.

G. Empfindlichkeit der Mischung verschiedener Albuminate.

Ebenfalls wollte ich sehen, ob beim Mischen verschiedener Albuminate, z. B. Serum mit Eiweifsserum + Gelatine zu 20 %, in verschiedenen Proportionen, sich die Erstarrungsfähigkeit dieser Mischungen bei der Hitze erhalte und ob ihre Empfindlichkeit den proteolytischen Enzymen (Trypsin) gegenüber zu- oder abnehme.

Versuch 1.

Ich mischte verschiedene Proportionen der drei oben genannten Eiweifsstoffe in Prouvetten, verteilte die Mischung in Röhrchen in Mengen von je 1 ccm, untersuchte dann die Erstarrung in der Wärme und ihre Empfindlichkeit den Enzymen gegenüber, indem ich in die Röhrchen, in denen die Erstarrung stattgefunden hatte, 1 ccm Trypsin Merk zu 1 ‰ tat und brachte sie in eine Temperatur von 30°.

Nach 4 Tagen erhielt ich folgendes Resultat:

	Erstarrung	Verflüssigung
Eiweifs p. 1 ccm + Serum p. 4 ccm	+	0
» » 1 » + » » 3 »	+	0
» » 1 » + » » 2 »	+	0
» » 1 » + » » 1 »	+	

Versuch 2.

Der Versuch wurde wiederholt, indem ich Serum mit Gelatine mischte; das Resultat war:

	Erstarrung	Verflüssigung
Serum 4 ccm + Gelatine 0,5 ccm	+	0
» 3 » + » 0,5 »	+	0
» 2 » + » 0,5 »	+	0
» 1 » + » 0,5 »	+	0

Resultat: Diese beiden Experimente zeigen, dafs die Mischungen von Serum und Eiweifs (auch von 1 : 4), von Serum und Gelatine (1 : 1½) noch regelmäfsig erstarrten, aber dafs die Empfindlichkeit den Enzymen gegenüber nicht zunimmt.

Vergleichende Tabelle der Empfindlichkeit der verschiedenen Reagentien älterer und neuerer Methoden den proteolytischen Enzymen gegenüber.

Die folgende Tabelle gibt die ungefähre Maximalgrenze der Empfindlichkeit der verschiedenen Methoden und Verfahren bei den Untersuchungen des Trypsins an.

Reagentien	Empfindlichkeit	Superiorität der Gelatine von
1. Gelatine 2—3 ‰, Natron 2 %:		
a) Röhrchenmethode	1 : 1 400 000	—
b) Methode der flüssigen Gelatine . .	1 : 1 000 000	—
c) Methode der Extraktion mittels Fibrin	1 : 200 000	—
2. Ochsenfibrin	1 : 8000	120 mal

Reagentien	Empfindlichkeit	Superiorität der Gelatine von
3. Ochsenserum mit Ammoniak	1 : 5000	280 mal
4. Eiweifs mit Ammoniak	1 : 800	1750 »
5. Kasein	1 : 1000—5000	1400—280 mal
6. Ochsenserum (einfach)	1 : 1000	1400 mal
7. Ochsenserum verdünnt	1 : 1000	1400 »
8. Serumgelatine	1 : 1000	1400 »
9. Kaninchenmuskel	1 : 1000	1400 »
10. Eiweifs	1 : 500	2800 »
11. Mischung von Serum und Eiweifs . .	1 : 500—800	2800—1750 mal

Zusammenfassung.

1. Mit der Methode der festen Gelatineröhrchen kann die Empfindlichkeit der Gelatine bis 1 : 1400000 gelangen, mit jener der flüssigen Gelatineröhrchen bis 1 : 1000000, während sie mittels der Extraktionsmethode, mittels Fibrin und mittels der Gelatineplattenmethode ein Maximum von 1 : 200000 erreichen kann.

2. Die Empfindlichkeit der so zubereiteten Gelatine übertrifft 120mal jene des Ochsenfibrins, 280mal jene des Ochsenserums mit Ammoniak (NH^3 20%); 280—1400 mal jene des Kaseins (je nach der Sorte) 1400 mal das Ochsenserum und die Muskeln (von Kaninchen) und endlich 2800 mal das geronnene Eiweifs.[1]

3. Das Fibrin übertrifft ungefähr 2mal das Blutserum des Ochsen, mit Ammoniak (NH^3 20%); 2—14 mal das Kasein, (je nach der Sorte); 14 mal die Muskeln von Kaninchen und 24 mal das Eiweifs.

4. Das versuchte Kasein (je nach der Sorte) erwies sich als 1—7 mal geringer als das Ammoniakserum, und gleich bzw. 4 mal besser als das einfache oder verdünnte Ochsenblutserum, die Serumgelatine und die Muskeln und 1—9 mal besser als das einfache Eiweifs.

1) Das geronnene Eiereiweifs (Mettsche Methode) ist daher zum Nachweis des Trypsins nicht zu empfehlen.

5. Das Ochsenserum mit Ammoniak zeigte sich 7mal besser als das einfache oder verdünnte Ochsenserum, die Serumgelatine und die Kaninchenmuskeln, und ungefähr 15mal besser als das Eiweifs, einfach oder mit Blutserum vermischt.

6. Die Verdünnung des Serums oder des Eiweifses vermehrt die Empfindbarkeit den Enzymen gegenüber nicht, wie dies hingegen bei der Gelatine sich zeigt.

VIII. Uber die Möglichkeit der quantitativen Bestimmung der proteolytischen Enzyme.

Da die Gelatine ein so empfindliches und sicheres Reagens ist, um die Anwesenheit eines Enzyms zu beweisen, könnte man glauben, dafs sie auch zu einer quantitativen Bestimmung dienen könnte. Doch ist dies, wie wir sehen werden, nicht der Fall. Eine wirkliche quantitative Bestimmung ist gegenwärtig noch unmöglich.

Das einzige, was man erreichen könnte, wäre eine quantitative Bestimmung der gelatinolytischen Wirkung einer enzymhaltigen Flüssigkeit im Verhältnis zu jener eines bekannten Enzymes, wie z. B. eines bestimmten Trypsinpräparates.

Solange wir nicht imstande sind, die Schwächung zu kennen, welcher die Enzyme ausgesetzt sind, können wir von keiner Methode in bezug auf die quantitative Bestimmung derselben reden.

An welche Methode könnten wir in der Tat denken, um quantitativ ein proteolytisches Enzym nachzuweisen?

Es würden deren nur zwei sein: die erste wäre, das Ferment aus der Flüssigkeit zu präzipitieren, die dasselbe enthält, es zu isolieren und dann zu wiegen.

Doch sind wir noch nicht in der Lage, die Fermente vollständig zu isolieren, und wenn dies auch möglich wäre, so würden die unausbleiblichen Verluste, die den langen Operationen folgen, die Resultate fast allen Wertes berauben.

Die zweite Methode wäre, die Aktivität einer gegebenen gelatinolytischen Flüssigkeit auszudrücken, indem man sich auf

die der Lösung eines bekannten Enzymes bezieht, z. B. eines gegebenen Trypsinpräparates. Man müfste hierzu eine Tabelle herstellen, welche die Quantitäten oder die in einer bestimmten Zeit, in einer bestimmten Temperatur durch eine gegebene Quantität einer Reihe von Lösungen der obengenannten Enzyme aufgelösten Gelatineschichten darstellen. Will man die Wirkung einer gegebenen gelatinolytischen Flüssigkeit feststellen, so müfste man denselben Versuch mit derselben wiederholen und so könnte man sagen: die gegebene Flüssigkeit hat eine Aktivität, die der der Trypsinlösung gleich ist, z. B. zu 1:10000 etc.

Diese Methode wäre einfach und sicher, wenn man mit sehr reinen Enzymen arbeiten oder wenn man quantitativ und qualitativ die Unreinlichkeit der verschiedenen Präparate kennen könnte, also ihren Inhalt an einem reinen Enzyme. Leider können wir aber nur mit Mischungen von qualitativ und quantitativ unbekannten Substanzen arbeiten. Es ist daher unmöglich, in Rede stehende Trypsinlösungen von einer genauen, bestimmten Konzentration bereiten zu können.

Der Wechsel der Aktivität des Trypsins von Tier zu Tier, vom Individuum zu Individuum, von Präparat zu Präparat trägt noch dazu bei, die Schwierigkeiten der Frage zu vermehren.

Infolgedessen ist es nicht möglich von einer genauen Methode in bezug auf die quantitative Bestimmung der proteolytischen Enzyme zu reden. Wir müssen uns mit der ungefähren Bestimmung der proteolytischen Wirkung einer gewissen Quantität einer Enzym enthaltenden Flüssigkeit mit der eines bekannten Enzyms verglichen, begnügen.

Beschreibung der Methode.

Vor allem ist es notwendig, eine Tabelle zusammenzustellen, auf welcher man sehen kann, wieviel Millimeter Gelatine (Gelatine 5—10%) in Röhrchen von 5—6 mm Durchmesser von einer bestimmten Quantität der verschiedenen gelatinolytischen Enzyme in einer gegebenen Zeit (2—5 Tage) aufgelöst werden können. Will man nun ungefähr die gelatinolytische Tätigkeit einer gegebenen Flüssigkeit wissen, so hat man nur 1 ccm derselben in

ein Röhrchen von gleichem Durchmesser zu giefsen, nach einer bestimmten Zeit die aufgelöste Gelatineschicht zu messen und dann zu sehen, welche Lösung auf der Tabelle der Zahl der gefundenen Millimeter entspricht.

Als Beispiel solcher Tabelle dienen folgende:

Versuch 1.

Man bereitete Trypsinlösungen von 1 : 1000, 1 : 2000, 1 : 4000 und gofs sodann von jeder derselben 5 ccm in ein Röhrchen; von jeder Lösung wurden zwei Proben gemacht. Nach 3 Tagen wurde die aufgelöste Gelatineschicht gemessen und es ergab sich folgendes Resultat:

Trypsinlösung	Nach 3 Tagen	Trypsinlösung	Nach 3 Tagen
1 : 500	10 mm 10 »	1 : 4000	4 mm 4 »
1 : 1000	6 » 6 »	1 : 8000	3 » 3 »
1 : 2000	4,5 » 4,5 »	1 : 16 000	2,5 » 2,5 »

Resultat: Wie man sieht, entsprechen sich die beiden Proben in befriedigender Weise.

Versuch 2.

Ein anderer Versuch einer solchen Tabelle wäre:

Trypsinlösung	Nach 8 Tagen	Nach 16 Tagen
1 : 1000	11	20
1 : 2000	8	15
1 : 5000	4	8
1 : 10 000	2	4.

Versuch 3.

In Röhrchen von 6 mm Durchmesser, welche 1 ccm Gelatine zu 5 % enthielten, gofs ich 1 ccm von den verschiedenen Trypsinlösungen und mafs dann von Zeit zu Zeit die aufgelöste Gelatineschicht.

Die Resultate befinden sich in nachstehender Tabelle.

Merksche Trypsinlösg.	Schicht der aufgelösten Gelatine nach								
	4 Tg.	8 Tg.	12 Tg.	21 Tg.	25 Tg.	27 Tg.	30 Tg.	35 Tg.	40 Tg.
1 : 5 000	7,5	10	14	17,5	20	38	40	41	43
1 : 6 000	6,5	9,5	12,5	17,5	19	28	37	39	34,5
1 : 7 667	6	9	11,5	16,5	18	27	30,5	32	33,5
1 : 11 000	5	8	10	14,5	16	22	29	30	36,5
1 : 11 526	4,5	7	9	14	15	21,5	28	29	32,5

Merksche Trypsinlösg.	Schicht der aufgelösten Gelatine nach								
	4 Tg.	8 Tg.	12 Tg.	21 Tg.	25 Tg.	27 Tg.	30 Tg.	35 Tg.	40 Tg.
1 : 12 111	4	6,5	8,5	12,5	13,5	19,5	22	21,5	25,5
1 : 12 765	4	6,3	8	11,5	12,5	18	20	22	23,5
1 : 13 500	4	6,2	8	11,5	12,5	18	19,5	21	22
1 : 14 333	3,5	6	7,5	11	12,5	17	19	20,5	21
1 : 15 286	—	5,5	7,2	10,5	12	16	18	19	19,5
1 : 16 384	3,25	5	7	10	10	15	17,5	18	19
1 : 17 667	3,15	5	7	10	10	14	16,5	17	19
1 : 19 182	2,75	4	—	8	9	14	15,5	16,5	18,5
1 : 21 000	2,5	4	6,5	8	8	13	15	16	17,5
1 : 23 222	2,5	4	6,25	8	8	12	14,5	15,5	17
1 : 26 000	2,2	3	5,25	7	7,5	12	14	15	17
1 : 29 571	2	3	4,5	6	7,5	12	14	15	17
1 : 34 333	2	3	4	6	7,5	11,5	13,5	15	16,5
1 : 41 000	1,25	3	4	6	7,5	11	13	15	16

Resultat: 1. Auch dieser Versuch beweist die Möglichkeit, eine Tabelle zusammenzustellen, welche die Wirkungsgröfsen der verschiedenen Trypsinlösungen enthält, auf der man den Energiegrad der Lösung eines anderen Enzymes vergleichen und ausdrücken kann.

2. Auch aus dieser Tabelle geht hervor, wie der Verlauf der Gelatinefluidifikation mittels Trypsin mit einer gewissen Regelmäfsigkeit vor sich gegangen ist, sowohl in bezug auf die verschiedenen Verdünnungen als auch in bezug auf die Dauer der Tätigkeit.

3. Nicht weniger interessant ist die Tatsache, dafs die Fluidifikation auch Monate hindurch fortdauert, ohne dafs die Erneuerung des Kontaktes bewirkt wird, was Duclaux für notwendig hielt.

Bei Anwendung dieser Methode wäre es nötig:

1. Röhrchen vom gleichen Kaliber zu benutzen, die zur selben Zeit mit derselben Gelatinelösung gefüllt und die zusammen unter gleichen Bedingungen erhalten werden.

2. Stets untereinander gleiche Quantitäten der Lösungen zu vergleichen.

3. Die zu untersuchende Flüssigkeit vor dem Experiment zu filtrieren.

4. Den Proben stets die gleiche Quantität derselben Antiseptika und nötigenfalls die gleiche Quantität färbende oder präzipitierende Substanz (Kohle etc.) hinzuzufügen.

5. Die Proben immer bei gleicher Temperatur zu halten.

6. Die Proben nicht zu schütteln oder in gleicher Weise und bei gleicher Dauer zu schütteln.

7. Für jede Probe bereite ich gewöhnlich 3—5 Röhrchen und ziehe das Endresultat aus dem Mittel der 3 oder 5 partiellen Resultate. Ein einziges Röhrchen für jede Probe kann oft zu unbrauchbare Ergebnisse führen.

Über die Feuchtigkeit verschiedener Mauerarten.

Experimentelle Untersuchungen

von

Ing. Riccardo Bianchini.

Hygienisches Institut der Kgl. Universität Turin.
(Direktor: Prof. Dr. L. Pagliani.)

Die Feuchtigkeit der Mauern hat infolge ihrer weitgehenden Bedeutung für die Hygiene in der letzten Zeit zahlreiche geschickte Experimentatoren zu einem eingehenden experimentellen Studium dieser Frage geführt. Von v. Pettenkofer, der wohl der Erste war, der sich gründlich mit diesem Gegenstand beschäftigte, bis zu den letzten sorgfältigst angestellten Untersuchungen Dr. Paladino-Blandinis erstanden eine Reihe Methoden oder Modifikationen zu schon existierenden, mehr oder weniger einfachen Verfahren, die jedoch allesamt darauf hinausgingen, den Wassergehalt einer Mauer im allgemeinen zu bewerten.

Was jedoch die systematische Erforschung des Austrocknungsgrades der Mauern in Beziehung zu den verschiedenen Raumverhältnissen oder zur Beschaffenheit des zum Baue verwendeten Materials anbetrifft, existieren meines Wissens nur Studien von Lehmann, Nufsbaum, Gläfsgen, Bentler, De Rossi und Tursini.

Einige von diesen Forschern führten äufserst sorgfältige Untersuchungen darüber aus, wie sich die Feuchtigkeit gleichartig gelegener und gleichartig beschaffener Mauern in ungleichen

Temperaturverhältnissen (Lehmann, Nufsbaum) sowie in Beziehung zu verschiedener Aussetzung und verschiedener Höhe vom Erdboden (Gläfsgen) oder in ganz besonderen klimatologischen Verhältnissen (Bentler) gestaltet. Alle diese Forscher zogen jedoch die Mauer nur ganz im allgemeinen in Betracht, ohne bei ihren Untersuchungen auch Rücksicht auf die verschiedenen Materialien der Mauer selbst zu nehmen.

Von der Überzeugung ausgehend, dafs eine Untersuchung, die es sich zum Ziele setzt, die Austrocknung nicht gleichartig beschaffener Mauermassen in möglichst gleichen Raum-, Zeit- und Stärkeverhältnissen und in möglichst gleichen Beziehungen zu den äufseren Ursachen einem eingehenden Studium zu unterwerfen, ein nicht unbedeutendes Interesse haben kann, liefs ich in einem im Kellergeschofs des Hygienischen Instituts von Turin gelegenen Zimmer vier m $2 \times 2 \times 0{,}6 = m^3\ 2{,}40$ messende Mauern erbauen. Der Boden des Zimmers war vollständig mit Asphalt belegt und dieser letztere in gutem Zustande. Die Temperatur hielt sich, wie ich während der langen, den Untersuchungen gewidmeten Beobachtungszeit zu konstatieren Gelegenheit hatte, sowohl infolge der Lage des Zimmers wie auch infolge der Dicke der Umfassungsmauern in den verschiedenen Jahreszeiten ungefähr auf derselben Höhe. Da das Zimmer überdies fast stets geschlossen blieb, wies auch der hygrometrische Stand desselben nur äufserst geringe Schwankungen auf.

Unter solchen Verhältnissen konnten also die Mauern weder Wasser aufsaugen noch solches an den Boden abgeben. Sie konnten also in dieser Weise als herausgeschnittene Mauerblöcke der Hauptmauer einer gewöhnlichen Fabrik gelten.

Die vier Mauern bestanden aus Backsteinen, Steinmasse mit Backsteinbändern, gelochten Backsteinen und Beton. Die aus Backsteinen bestehenden Mauern waren mit gutem Mörtel erbaut worden, der sorgfältigst mit Kalk, Sand und Wasser erhalten worden war, und dessen Proportionen für alle Mauern dieselben waren. Die verwendeten Backsteine waren guter Qualität, wohl gebrannt und vor Verwendung stets bis zur Aufnahmeverweigerung gebadet. Für die gemischte Mauer diente eine

Steinmasse aus Gneis, der zuerst getrocknet worden war, um jedem möglichen Einflusse des Steinbruchwassers auf die Versuchsbestimmungen aus dem Wege zu gehen.

Die Mauern wurden nicht beworfen, sondern blofs gelassen, damit ich mir ein Urteil bilden konnte, wie sich eine der Luft ausgesetzte Mauer verhält ohne den Bewurf, welcher die Bedingungen des Versuchs geändert hätte. In Bezug auf die andern Versuchsbedingungen war ich bestrebt, jede störende Ursache auf ihr Minimum zu reduzieren, oder, soweit es möglich war, ganz auszuscheiden.

Alle 15 Tage nahm ich aus den Mauern eine Probe ab, wobei ich darauf bedacht war, dies bei allen vier Mauern nicht nur am selben Tage, sondern möglichst auch in derselben Stunde vorzunehmen, damit das Versuchsbild wirklich als ein in gleichen Raumverhältnissen gewonnenes gelten konnte.

Zur Bestimmung der Feuchtigkeit der Mauern bediente ich mich der Methode Pagliani[1]), die mich stets zu guten und genauen Ergebnissen führte. Diese Methode empfiehlt sich besonders durch ihre leichte Technik und die Einfachheit der verschiedenen Operationen. Mufste ich Hydratwasser bestimmen, so nahm ich die Methode Gläfsgen zu Hilfe. Nur erhitzte ich

1) Nachstehend die Methode Paglianis: Es wird eine 20—30 g wiegende Probe auf ein Soxhletsches Filter gegeben, das in einem passenden Filtriergefäfs ruht und zuvor mit ihm gewogen wird. Hierauf wird das Gewicht des Filters, des Filtriergefäfses und des aufgenommenen Materials festgestellt, um aus dem Unterschiede das genaue Gewicht des aufgenommenen, zum Versuch dienenden Materials zu erfahren. Nun wird das Material in einen Mörser gegeben, eine bestimmte Quantität absoluten Alkohols beigefügt und gut zerrieben, aber immer so, dafs das Material unter Alkohol verbleibt. Dann kommt das zerriebene Material mit dem Alkohol in ein Fingerhutfilter, der Mörser selbst wird vorsichtig mit anderem Alkohol gewaschen und auch dieser letztere auf dasselbe Filter gebracht — das dann auf einem passenden Filterträger ruht und im unteren Teile einen Hahn besitzt — und filtriert. Sodann wird das Filter mit dem Rückstandsmaterial in einen Exsiccator gebracht und so lange dort belassen, bis der kleine Rest Alkohol, der dort verblieben sein kann, ausgeschieden ist. Schliefslich wird ein letztes Mal Filtergefäfs, Filter und Material gewogen. Der Gewichtsunterschied, der sich nun zwischen erster und zweiter Abwägung ergiebt, kann nur von dem durch den Alkohol hervorgerufenen Wasserverlust des Materials herrühren.

dabei die Liebigsche Ente nicht über einer Gasflamme, sondern setzte sie in einen gewöhnlichen Trockenofen und brachte an den beiden Enden der Ente je 1 längere Glasröhre derart an, dafs sie aus den Wänden des Ofens hervorstanden.

Die aufserhalb des Ofens hervorgerufene CO_2-Strömung wird nun mit Hilfe einer der beiden Röhrchen mit dem Versuchsmaterial in Verbindung gebracht, das andere Röhrchen diente zum Ausflufs. Nachdem nun der Ofen erhitzt, las ich die Temperatur an einem Thermometer ab. Auf diese Weise konnte ich mit hohen Temperaturen arbeiten, ohne das Gefäfs einem Springen auszusetzen, was leicht vorkommt, wenn ihm die Flamme direkt zugeleitet wird. Damit dann während des Erkältens keine Feuchtigkeit von dem Versuchsmaterial aus dem Wasserdampf der Luft eingesaugt werde, schlofs ich die Ausflufsröhre für CO_2 luftdicht ab. Bei einem solchen Vorgehen konnte das Abwiegen auch an einem der nachfolgenden Tage vorgenommen werden, ohne dafs dadurch Fehler entstanden, was mir eine Reihe sorgfältigst durchgeführter Versuche bewies.

Die Versuchsprobe, auf die sich Fig. I bezieht, wurden stets in einer Tiefe von 20 cm, von der Aufsenfläche der Mauer abgerechnet, herausgenommen. Über die Wahl gerade dieser Tiefe werde ich mich in einem andern Teil dieser Arbeit näher auslassen.

Da aber infolge der zu grofsen Tiefe, in der ich arbeiten mufste, zur Herausnahme dieser Proben der Tursinische Mauerbohrer seine Dienste versagte, verwendete ich einen röhrenförmigen Meifsel aus härtestem Stahle. An einem Ende ist der Diameter besagter Röhre auf einer Länge von 10 cm bedeutend geringer, sie selbst läuft in einen äufserst scharfen Rand aus.

Ein volles Stäbchen aus weichem Eisen mit ringförmigem Schnitt und einem Aufsendurchmesser, der dem Innendurchmesser des engeren Teiles der Röhre gleichkommt, konnte in letzterer mit leichter Reibung laufen. Hatte ich sodann mit einem gewöhnlichen Meifsel die vorerwähnte Tiefe fast hergestellt, so führte ich an seiner Stelle den ringförmigen Meifsel ein und liefs ihn dann mit einigen Hammerschlägen in die ge-

wünschte Tiefe gelangen. Zog ich dann den Meifsel zurück, so enthielt dieser in seiner verengten Innenhöhlung eine gewisse Quantität Material, die mit Hilfe des Eisenstäbchens in das Filter im Filtergefäfs gestofsen wurde. Um äufserst genau vorzugehen, liefs ich jedoch vor Eingabe des Materials in das Filter zuerst eine kleine Quantität ausfallen, die ich wegwarf, wonach somit nur die Zentralpartien des Zylinders in das Filter gelangten, da ich überdies darauf bedacht war, auch den mit dem Eisenstäbchen in Berührung gekommenen Teil nicht zu verwenden. So kam also das Material mit der Atmosphäre nicht in Berührung, und unterlag die darin enthaltene H_2O-Quantität keiner Veränderung.

Tabelle I. gibt die Ergebnisse wieder, die auf Grund systematischer Beobachtungen mit den in vorerwähnter Weise alle 14 Tage herausgenommenen Proben der 4 Mauern in $2^1/_2$ Jahren erhalten wurden.

Aus der Fig. I kann man also zu den nachfolgenden Schlüssen gelangen:

I. Dafs die Biegungen der Kurven in der ersten Daseinsperiode eines Mauerwerks viel ausgeprägter sind, und dafs dies für alle Mauertypen gilt.

II. Dafs die Feuchtigkeit des Raumes nur dann auf die Feuchtigkeit der Mauer einwirkt, wenn die Mauer eine gewisse Trockenheit erlangt hat, und auch dann nur auf die Oberflächenschicht.

III. Dafs jeder Mauertypus auch bei gleichen Raumverhältnissen seine besondere minimale Feuchtigkeit besitzt, die man den eigenen Feuchtigkeitsgrad eines Mauerwerks nennen könnte.

IV. Dafs die Jahreszeiten wenig Einflufs auf den Trocknungsvorgang einer Mauer haben, wenn diese den Sonnenstrahlen entzogen ist, wie dies bei meinem Versuche der Fall war.

V. Dafs unter den im Versuche benutzten Mauertypen die Austrocknung zeitlich in nachfolgender Reihenfolge vor sich ging: Zuerst gelochte Backsteine, dann gemischtes Mauerwerk, gewöhnliches Mauerwerk und zuletzt Beton.

Das erhaltene und in der I. Konklusion zusammengefaſste Ergebnis läſst sich leicht aus der bedeutenden zwischen Hygrometerstand der Mauermasse und dem der Luft bestehenden Differenz erklären. Mit anderen Worten trat da eine Erscheinung auf, die dem Wärmeaustausch zwischen zwei Körpern gleicht.

Diese Erklärung rechtfertigt auch das Ergebnis der II. Konklusion.

Nicht ganz so einfach ist eine Erklärung für die III. Konklusion. Da es sich bei meinen Bestimmungen immer um den

Diagramme des Feuchtigkeitsverlaufs in den verschiedenen Schichten der vier verschiedenen Mauerarten.

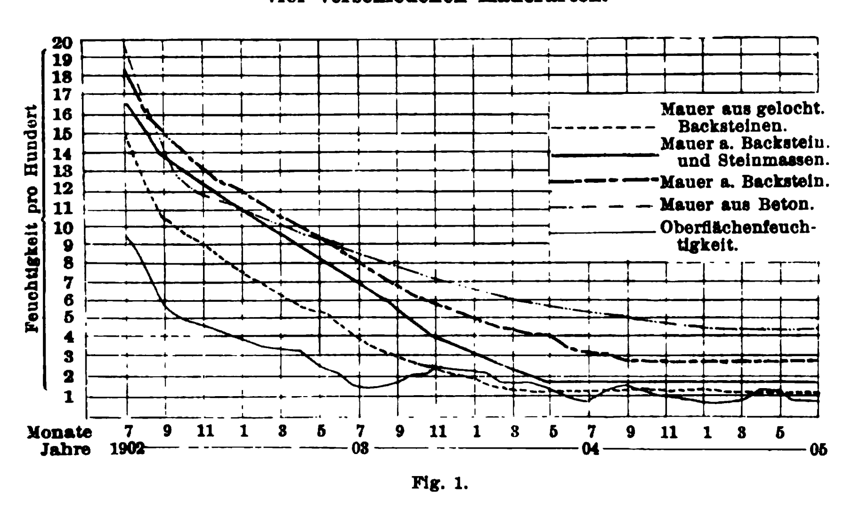


Fig. 1.

Freiwassergehalt des Materials handelte, so läſst sich die Erscheinung wohl mit der gröſseren oder geringeren Adhäsion erklären, die ein Material dem Wasser gegenüber besitzt. Zur Bestätigung dieser Konklusion entnahm ich dem Zentralteil der Backsteinbänder der Gemischten Mauer Proben, die mir genau dieselben Ergebnisse lieferten wie die Proben aus der vollen Backsteinmauer.

Die IV. Konklusion rechtfertigt sich in einfacher Weise, wenn man in Betracht zieht, daſs, was ich schon eingangs bemerkt habe, die Temperatur im Versuchsraum fast stets dieselbe

war. War also die Wasserdampfquantität des Raumes (hauptsächlich bedingt durch die Mauern) in den verschiedenen Zeiten ganz oder fast konstant (wie auf der Tafel die Kurve des Oberflächenhygrometerstandes besagt), so konnte auch die Spannungsdifferenz des Dampfes in den verschiedenen Jahreszeiten nur gering sein.

Es konnte somit auf Grund dessen, was ich schon in Konklusion I und II gesagt habe, auch in verschiedenen Jahreszeiten im besonderen Fall der künstlichen Bedingungen meiner Versuche, die Differenz zwischen der Wasserdampfspannung des Raumes und der der Mauer für fast oder ganz konstant gehalten werden, und so machte sich also der Verlust von H_2O in der Mauer auch in den warmen Jahreszeiten nicht in gröfserem Mafse fühlbar.

Diese Erscheinung tritt nun freilich nicht ein, wenn eine Mauer den freien Luftströmungen ausgesetzt ist oder noch weniger, wenn sie direkt von den Sonnenstrahlen getroffen wird. Es soll jedoch hier nicht aufser acht gelassen werden, dafs sich unter den Verhältnissen meiner Versuchsmauern alle Innenmauern eines Gebäudes befinden, für die der Einflufs der Winde oder der Sonnenstrahlen immer äufserst gering und sicherlich sehr partiell ist. Aus diesem Grunde glaube ich wohl behaupten zu dürfen, dafs die erhaltenen Ergebnisse von Bedeutung sind, indem sie vor allem ein Urteil abgeben über die hauptsächlichsten Bedingungen nicht nur des Mauerteils einer Fabrik, sondern auch über die Verhältnisse, die den Forscher am meisten interessieren, insofern als ein Zimmer meist nur eine direkt den Sonnenstrahlen und den Winden ausgesetzte Wand hat und die Wirkung der Feuchtigkeit der Mauern, will man zu einem praktischen Ergebnis gelangen, stets in ihrer Beziehung zum Zimmer studiert werden mufs.

Deshalb glaubte ich keinen Fehler zu begehen, wenn ich die IV. Konklusion auf Mauern von im Freien konstruierten Gebäuden ausdehnte.

In der V. Konklusion ist die Reihenfolge gegeben, in der die verschiedenen Versuchsmauern zeitlich austrockneten. Prüft

man den Verlauf der verschiedenen Kurven und vergleicht man sie untereinander, so wird man gewahr, dafs die Betonmauer im Anfange eine raschere Austrocknung aufweist als die andere, während dann die Kurve nicht nur auf derselben Höhe stehen bleibt, sondern immer höher liegt als die der anderen Mauern. Auf den ersten Augenblick scheinen sich die beiden Erscheinungen zu widersprechen, sind aber in jeder Weise gerechtfertigt. Tatsächlich enthält nun die Betonmauer zu Anfang mehr Wasser als die andern, doch ist das Wasser bei ihr gleichmäfsiger verteilt. Die Differenz zwischen der Wasserdampfspannung des Raumes und der der Mauer ist gröfser, der Austausch aktiver und die Kurve bietet eine stärker ausgesprochene Biegung. Überdies tritt die Erscheinung infolge der Beschaffenheit des Materials an der Oberfläche rascher zutage, und es wird infolge der Kapillarität aus dem ganzen homogenen Block Wasser herangesaugt, und so geht die Kurve unter die der anderen Mauern.

Gleichzeitig aber bildet sich an der Oberfläche durch Einwirkung des CO_2 der Luft auch eine Schicht Kalziumkarbonat, die die innere Feuchtigkeit nicht mehr so leicht passieren läfst, und so bleibt die Kurve, nachdem diese chemische Wirkung zustande gekommen ist, hoch und höher als die der andern. Ihr Niedergang findet nur ganz langsam statt. Der eigene Feuchtigkeitsgrad dieses Mauertypus ist also höher als der der anderen Versuchsmauern.

Demgegenüber trocknet die aus gelochten Backsteinen gebaute Mauer rascher. Dieser leicht erklärliche Vorgang steht in Verbindung mit der gröfseren Menge Luft, die im Innern dieser Mauer zirkuliert, womit gleichzeitig eine bedeutende Erhöhung der Verdunstungsoberfläche einhergeht. Vergleicht man dann die Kurve der gemischten Mauer mit der Kurve der nur aus Backsteinen bestehenden Mauer, so bleibt noch Folgendes zu bemerken übrig. So gut nämlich auch die gemischte Mauer gebaut sein mag, so wird sie doch immer eine gröfsere Anzahl leerer Räume zwischen Material und Material enthalten als die gewöhnliche Fabrikmauer. Es ist also auch in diesem Falle eine gröfsere mit der Luft in Berührung stehende Fläche gegeben und so

nimmt dann auch die Trocknung einen schnelleren Verlauf. Die Kurve bleibt also beständig niedriger als die der gewöhnlichen Fabrikmauer und ebenso steht es mit dem eigenen Feuchtigkeitsgrad. Im übrigen wird bei Konstruktion der gemischten Mauer eine geringere Menge Wassers verwendet als bei den andern. Es findet sich also in ihr natürlich stets weniger Wasser als in den anderen ähnlichen Mauerarten, die sich nicht, wie die Mauer mit gelochten Backsteinen, in besonderen Verhältnissen befinden.

Aufser den zu meinen Untersuchungen dienenden und wie vorerwähnt ausgehobenen Versuchsproben entnahm ich mit Hilfe genannter Methoden jeder der vier Mauern einige andere aus verschiedener Tiefe. Ich suchte damit vor allem festzustellen, wie die Trocknung einer Mauermasse in ihren verschiedenen Schichten stattfindet, und dann das Gesetz des Vorgangs aufzustellen und zu studieren.

Natürlich wurden auch diesmal die Proben zur gleichen Zeit ausgehoben und möglichst auch unter gleichen Verhältnissen, und zwar an der Oberfläche der Mauer, sowie 5, 10, 15, 20 und 25 cm tief. Zur Vermeidung jeder Verschiedenheit oder Veränderung in den Versuchsbedingungen verfuhr ich in folgender Weise: Ich schabte die Mauer leicht ab und warf das Geschabe weg. Ein zweites Geschabe dagegen brachte ich direkt auf ein Filtergefäfs. Nach Verschlufs desselben erhielt das aufgelegte Produkt einen Buchstaben. Mit einem gewöhnlichen Meifsel brachte ich dann an derselben Mauerstelle ein 3 cm tiefes Loch an, das denselben Durchmesser hatte wie der schon beschriebene kreisförmige Meifsel. Daraufhin führte ich ebendiesen mit einigen Hammerschlägen bis auf 5 cm Tiefe und brachte das betreffende Material wie vorbeschrieben in ein anderes Filtergefäfs, das dann geschlossen wurde und einen anderen Buchstaben erhielt.

Wie bereits erwähnt, lud ich in das Filtergefäfs nur einen Teil des Materials ab und zwar den unteren Teil des im Zylinder steckenden Materials, eben von der Ansicht ausgehend, dafs der

obere Teil infolge Berührung mit der Luft ein fehlerhaftes Ergebnis abwerfen könnte, und da die geringe Quantität des vorhandenen Materials eine weitere Kürzung nicht erlaubte. Auf diese Weise vorgehend, war ich zum mindesten sicher, die Probe ohne groſse Fehler aufzunehmen. Der Gebrauch des Meiſsels erwies sich auch bei ziemlich dichten Mauern als sehr praktisch.

Das Herausholen der Proben aus gröſserer Tiefe geschah immer in gleichmäſsiger systematischer Weise. Die Regelmäſsigkeit der erhaltenen Ergebnisse veranlassen mich, dieses

Diagramme des Feuchtigkeitsverlaufs in den verschiedenen Schichten einer nur mit Backsteinen erbauten Mauer.

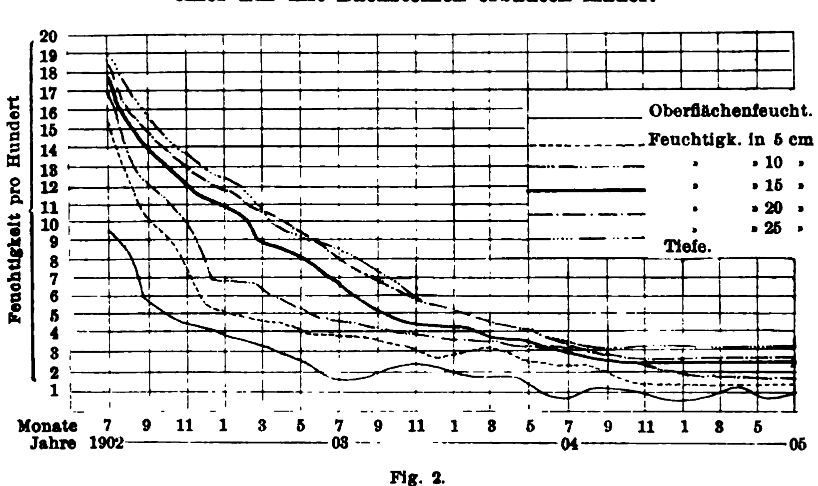


Fig. 2.

Verfahren als nützliches Supplement zur Paglianischen Methode zu empfehlen. Dies um so mehr, als auch die Methode Paglianis alle nachfolgenden Operationen bei Ausschluſs der Luft vornimmt, wodurch die mit anderen Methoden leicht eintretenden Fehler vermieden werden.

Auf Fig. 2 finden sich die Kurven des aus verschiedenen Tiefen kommenden Materials einer reinen Backsteinmauer.

Aus den Kurven ist ersichtlich:

1. Daſs der Trocknungsvorgang in den verschiedenen Schichten mit einer gewissen Regelmäſsigkeit abläuft.

2. Dafs die Schicht bis zu einer gewissen Tiefe den Einflufs des hygrometrischen Standes des Raumes verspürt.

3. Dafs von 15 cm Tiefe an die Kurve ganz regelmäfsig ohne zu fühlbare Schwankungen verläuft, und somit die charakteristische Kurve der Mauerfeuchtigkeit genannt werden könnte.

Bei einer mit Backsteinen und Steinmassen gebauten Mauer verlaufen die Kurven, wie aus Fig. 3 ersichtlich, in den oberen Schichten unregelmäfsig, werden aber in den tieferen Schichten (15 cm) regelmäfsiger.

Diagramme des Feuchtigkeitsverlaufs in den verschiedenen Schichten einer mit Backsteinen und Steinmassen erbauten Mauer (gemischte Mauer).

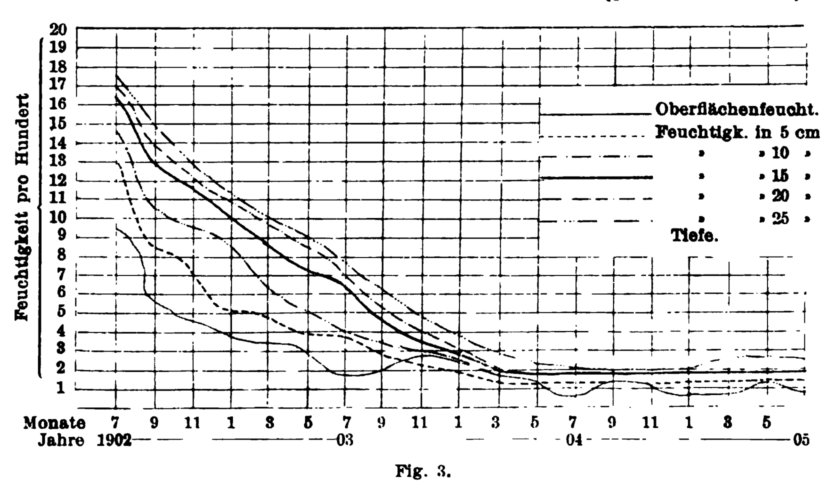


Fig. 3.

Diese Erscheinung findet ihre Erklärung, wenn man sich vergegenwärtigt, dafs die Mauer weniger dicht ist, also der aus dem Raume kommende Einflufs in den oberen Schichten stärker verspürt wird, während dieser Einflufs in einer angemessenen Tiefe ausfällt. Man befindet sich da also in einer Schicht, in der ein konstanter Feuchtigkeitsaustausch stattfindet.

Es sei hier auch darauf hingewiesen, dafs die Kurven für die über 10 cm Tiefe liegenden Schichten zwar einen regelmäfsigen Verlauf haben, aber in dieser Mauer weniger starke Biegungen bieten als in der andern. Das beweist nun, dafs in

diesem Falle unter gleichen Verhältnissen die Austrocknung langsamer erfolgte, was also das, was ich über die Kurven der verschiedenen in Prüfung genommenen Mauern im Vergleich zu einander aussagte, bestätigt.

Auch bei diesem Mauertypus läge also die charakteristische Feuchtigkeitskurve in einer Tiefe von ca. 15 cm, während die Feuchtigkeitskurven gröfserer Tiefen fast mit dieser parallel verlaufen, mit einer langsamen konstanten Annäherung, die von den Schwankungen der Kurven der oberen Schichten nicht ge-

Diagramme des Feuchtigkeitsverlaufs in den verschiedenen Schichten einer mit gewöhnlichen, gelochten Backsteinen erbauten Mauer.

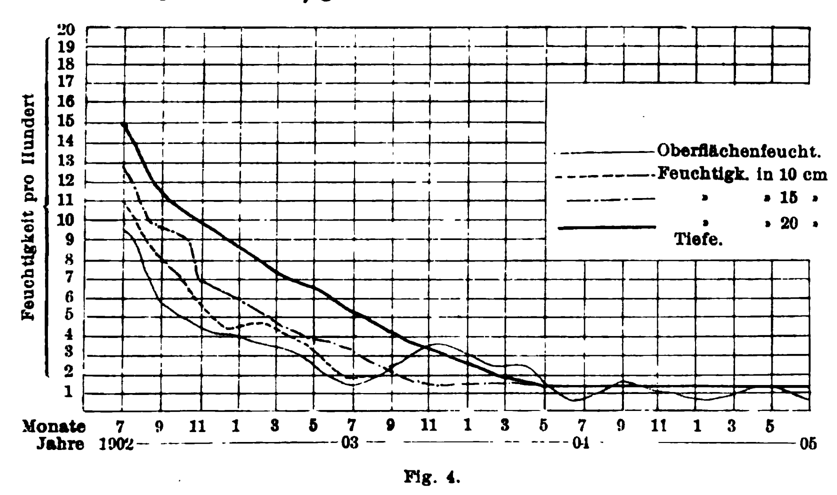


Fig. 4.

stört wird. Diese Annäherungserscheinung hat meines Erachtens eine gewisse Bedeutung, über die ich späterhin noch sprechen werde.

Fig. IV. gibt dagegen die Kurven, die mit den aus einer Mauer von durchlochten Backsteinen gehobenen Proben erhalten wurden. Die Natur der Mauer stellte in diesem Falle dem Ausheben der Proben gröfsere Schwierigkeiten entgegen, doch gelang es mir mit etwas Ausdauer mit dem vorbeschriebenen Meifsel brauchbare Proben auszuheben. Dieser Umstand mufs bei der Erklärung der Kurven, die nicht so regelmäfsig sind, in Rechnung gestellt werden. Auf jeden Fall kann man aber bei

aufmerksamer Beobachtung zum Schlusse gelangen, dafs auch bei dieser Mauerart die Kurven der oberen Schichten von dem Feuchtigkeitszustand des Raumes abhängen, sowie dafs man, bei einer gewissen Tiefe angelangt (20 cm), diejenige Schicht erreicht, welche die charakteristische Feuchtigkeitskurve aufweist.

Man versteht sofort den Grund, weshalb man erst bei gröfserer Tiefe auf die charakteristische Feuchtigkeitskurve stöfst, wenn man sich klarlegt, dafs bei dieser Mauerart


Diagramme des Feuchtigkeitsverlaufs in den verschiedenen Schichten einer mit Beton erbauten Mauer.

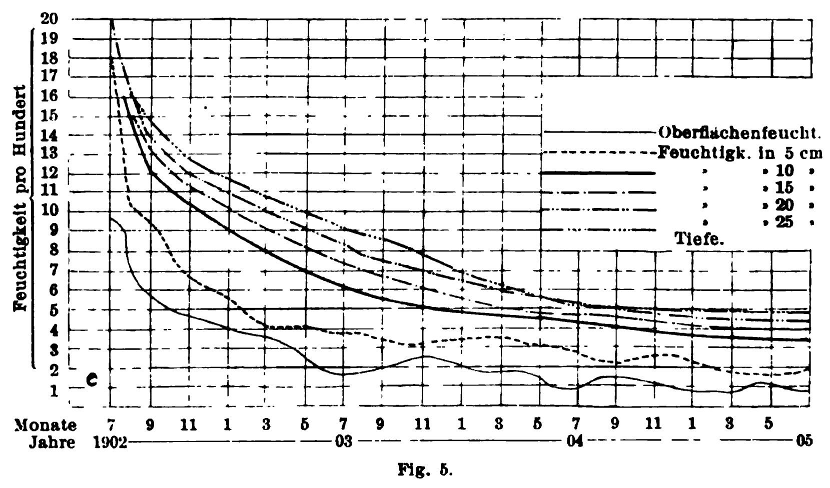


Fig. 5.

infolge des zu ihrem Bau verwendeten Materials, eine gröfsere Fläche in Berührung bleibt mit dem Raume, und so der Feuchtigkeitsaustausch erleichtert bleibt, während aus demselben Grunde der regelmäfsige Ablauf in der Feuchtigkeitsabgabe in den verschiedenen Schichten gestört wird.

Alle Kurven dieser Mauer bieten dann im Anfange stark ausgeprägte Biegungen, wonach der Radius stets gröfser und die Linie fast zu einer Geraden wird. Der Grund hierfür liegt in dem grofsen Anfangsunterschiede zwischen Feuchtigkeitsgrad der Mauer und des Raumes infolge der grofsen von der Luft berührten Oberfläche, wodurch in der ersten Zeit ein äufserst

aktives Austreten von Feuchtigkeit aus der Mauer zustandekommt.

Ist dieser starke Unterschied verringert, so fällt auch die Feuchtigkeitsabgabe, und die Feuchtigkeitsverluste der Mauer werden sehr klein. Wie aus der Figur deutlich hervorgeht, ist auch in diesem Falle die Kurve der tieferen Schichten fast parallel zur charakteristischen Feuchtigkeitskurve der Mauer und nähert sich ihr langsam.

Diese bedeutsame Erscheinung besagt, dafs auch diese Mauer, wenn auch unter besonderen Bedingungen, sobald die anderen Verhältnisse dieselben sind, nur mit einem geringen Tiefenunterschied eine Schicht besitzt, die, was die Austrocknung der Mauer anbetrifft, demselben Gesetze folgt wie die übrigen Mauern.

Unterzieht man schliefslich Fig. 5, die die verschiedenen Feuchtigkeitskurven einer in Beton gebauten Mauer wiedergibt, einer genauen Prüfung, so beobachtet man 1., dafs die Kurve der bei 5 cm Tiefe entnommenen Proben im Anfang eine stark ausgeprägte Biegung darbietet, die dann ziemlich rasch abnimmt und sich der Oberflächenfeuchtigkeitskurve nähert, mit der sie sich fast parallel hält, 2. dafs die Kurven der tieferen Schichten (15—20 cm) einen ziemlich regelmäfsigen und unter sich fast gleichen Verlauf haben, der jedoch im Vergleich mit der Fundamentallinie immer noch hoch ist; 3. dafs die Kurven der tiefen Schichten vor allem eine grofse Regelmäfsigkeit und dann auch eine sehr kleine Differenz des Feuchtigkeitsstandes des zentralen Mauerkernes aufweisen, 4. dafs die charakteristische Feuchtigkeitslinie der Mauer in diesem Falle sich in einer ca. 10 cm tiefen Schicht befindet.

Diese Schlüsse führen nun zu praktischen Erörterungen. Prüft man nämlich den ersten, so wird man gewahr, dafs die Zementmauer die Feuchtigkeit rasch in der Oberflächenschicht verliert, auf welche Weise also eine Art undurchdringlicher Hülle entsteht, auch weil die Schicht sich rascher als in anderen Mauern in kohlensauern Kalk umwandelt, der das Entweichen der Feuchtigkeit vom Zentralkern aus verhindert, weshalb also auch die Kurven desselben nicht nur einen gleichen Verlauf,

sondern auch fast gleiche Werte haben. Überdies begreift man, dafs der Prozentsatz des Wassers des inneren Zentralteils der Mauer bedeutend sein mufs.

Aus demselben Grunde leuchtet es ein, dafs die charakteristische Feuchtigkeitskurve in einer relativ wenig tiefen Schicht liegen mufs. Wie aus dem Vorhergesagten hervorgeht, mufs diese Linie sich sofort an der Grenze der Mauerwandschicht finden, die nicht mehr direkt dem Einflusse des Raumes untersteht, sondern seinen Einflufs nur noch durch Reflex verspürt und zwar durch eine Mauerschicht, die schon einen fast konstanten Feuchtigkeitsaustausch besitzt.

Ordnet man nun und vergleicht man, was ich in den vorigen Kapiteln auseinandergesetzt habe, so kann man daran festhalten, dafs jede Mauer unter sonst gleichen Verhältnissen bezüglich des Wassers, das in ihr mechanisch festgehalten wird, ein ganz besonderes stark ausgeprägtes Verhalten an den Tag legt. Dieser Tatsache, die als eine Zusammenfassung vieler oben untersuchter Erscheinungen angesehen wird, mufs jedoch stark Rechnung getragen werden, wenn, sei es nun zu wissenschaftlichen oder praktischen Zwecken, Bestimmungen gemacht werden sollen. Läfst man dieses Gesetz aufser acht, so kann man derart in grobe Fehler verfallen, dafs durch sie der Experimentator zu vollauf irrtümlichen Schlüssen geführt wird. Dieser Fall könnte z. B. eintreten, wenn man zur Berechnung der zur Austrocknung einer Mauer aus gelöcherten Backsteinen nötigen Zeit sich einfach des bei einer anderen Mauerart erhaltenen Resultats bedienen wollte oder umgekehrt.

Wie verschieden sind nicht die vielen Schlüsse, zu denen bei Feststellung des Feuchtigkeitskoeffizienten sog. trockener Mauern nicht wenige, als geschickte Experimentatoren bekannte Forscher gelangt sind?

In Abhängigkeit hiervon mufs man bei Festsetzung der gestatteten Grenze auch die örtlichen Verhältnisse in Rechnung ziehen, denn es steht aufser Zweifel, dafs eine Mauer unter gleichen Bedingungen nicht nur von Ort zu Ort den ihr eigenen

Feuchtigkeitsgrad verändert, sondern auch an demselben Orte, je nachdem die Mauer stärkerer oder schwächerer Bestrahlung ausgesetzt ist, — Erscheinungen, die jedenfalls dem mittleren Feuchtigkeitsgrad, der mittleren Temperatur der Luft und vielleicht auch der Stärke und der Richtung der herrschenden Winde zuzuschreiben sind.

Der ganze Vorgang ist somit sehr verwickelt, steht aber immer in ganz bestimmter Beziehung zu den verschiedenen Materialien, die einen Mauerkörper ausmachen. Es ist dies eine für die Folgerungen in der Praxis ganz bedeutende Tatsache, denn nur so ist es möglich, die gestellte Aufgabe zu lösen.

Wie ich bei zahlreichen Versuchen, die mit schon erbauten Mauern verschiedenen Alters angestellt worden waren, ersehen konnte, ist dieses besondere Verhalten eng verknüpft mit den Eigenschaften, die ich »eigenen Feuchtigkeitsgrad« und »charakteristische Feuchtigkeitskurve« der Mauer genannt habe. Hat man also eine dieser Quantitäten bestimmt, so hat man auch den hygroskopischen Grad einer Mauer festgestellt. Diese beiden Quantitäten haben dann ihrerseits eine gewisse Beziehung untereinander, denn unter besonderen Verhältnissen kann die Kurve des eigenen Feuchtigkeitsgrades mit der charakteristischen Feuchtigkeitskurve zusammenfallen und umgekehrt. Im allgemeinen mufs man die Kurve des eigenen Feuchtigkeitsgrades als Grenze (in mathematischem Sinne) der charakteristischen Feuchtigkeitskurve ansehen. Mit anderen Worten: Wenn die beiden Kurven zusammenfallen, so mufs die Mauer für vollständig ausgetrocknet angesehen werden.

In der Praxis hat man diesen Punkt erreicht, wenn die charakteristische Feuchtigkeitskurve fast konstante Ordinaten schneidet. Alsdann hat, von ganz besonderen künstlichen Verhältnissen abgesehen, der Feuchtigkeitsaustausch zwischen Mauer und Raum aufgehört. Mit anderen Worten ausgedrückt, kann die Mauer im Verhältnis zu dem sie umgebenden Raume für trocken angesehen werden, insofern, als sie keinen Wasserdampf mehr abgibt.

Wie wir bereits gesehen haben, wechselt der eigene Feuchtigkeitsgrad je nach den Raumverhältnissen von Ort zu Ort. Da stellt sich nun von selbst die Frage ein, ob er unter gleichen Raumverhältnissen, jedoch bei verschiedener Stärke der Mauer auch verschieden ist. Für diese Frage besitze ich keine experimentellen Belege, doch glaube ich auf Grund der in den verschiedenen Tabellen vermerkten Ergebnisse mit grofser an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit behaupten zu können, dafs der eigene Feuchtigkeitsgrad auch dann nicht verschieden ist, insofern als er absolut von den Raumverhältnissen abhängen mufs; da auch die tiefsten Kerne einer älteren Mauer nicht mehr Feuchtigkeit enthalten als diejenige, die sich in der Schicht der charakteristischen Feuchtigkeitskurve findet.

Nur bei relativ dünnen Mauern wird das Feuchtigkeitsgleichgewicht rascher erreicht, wie sich dies aus der Versuchsreihe mit der Mauer aus gelochten Backsteinen ersehen läfst, die eben wegen der grofsen Luftmenge, welche mit ihr in Berührung kommt, meiner Ansicht nach dieselben Verhältnisse bieten mufs wie eine relativ dünne aber dichte Mauer.

Es besteht demnach zweifellos eine enge und stete Beziehung zwischen der Feuchtigkeit der Mauer und der Feuchtigkeit der Atmosphäre. Solange man somit, auf jede andere Betrachtung verzichtend, nicht den eigenen Feuchtigkeitsgrad in der Mauer erreicht hat, mufs man, will man ein genaues Urteil über die Gesundheitsverhältnisse eines Hauses in Bezug auf Feuchtigkeit abgeben, fortfahren, genaue Bestimmungen über den Grad der Trockenheit der Mauern vorzunehmen. Diese Bestimmungen müssen jedoch unter gleichen Bedingungen einige Male und zwar mit einem Abstand von verschiedenen Tagen unter verschiedenen atmosphärischen Bedingungen wiederholt werden, damit ein Urteil gewonnen werden kann über den Gang der Mauerfeuchtigkeit. Denn, wenn die Mauer trocken ist, so darf ihr Feuchtigkeitszustand auch bei den verschiedensten atmosphärischen Verhältnissen keine bedeutenden Veränderungen erfahren.

Bezüglich Abnahme der Proben wird es immerhin ratsam sein, bei dichten Mauern dieselben nicht unter 15 cm Tiefe und bei Mauern aus porösem Material nicht unter 20 cm Tiefe auszuheben. In noch weiter nach oben liegenden Schichten wird der Einfluſs des Raumes noch stark empfunden. Wie jedoch schon oben erwähnt, muſs bei Herausnahme der neuen Probe der hygrometrische Stand des Raumes verschieden sein, wenn ein brauchbares Urteil gewonnen werden soll.

Auf Grund der ausgeführten Versuche kam ich also zu folgenden Endschlüssen:

1. Die Beschaffenheit des Materials einer Mauer übt nur eine bestimmte Zeit lang einen Einfluſs auf den Raum aus und zwar so lange, bis die Mauer den eigenen Feuchtigkeitsgrad erreicht hat.
2. Will man ein genaues Urteil haben über die Bewohnbarkeit eines Hauses, so muſs man, auch wenn andere Versuche positives Ergebnis geliefert haben, zu direkter Bestimmung der Mauern schreiten.
3. Das Ausziehen der Proben muſs mehrmals wiederholt werden, und zwar möglichst in mehr als 10 cm von der Oberfläche entfernt liegenden Tiefen. Überdies werden die Proben stets unter möglichst gleichen Verhältnissen in Bezug zur Mauer, dagegen mit einem Abstand von verschiedenen Tagen und unter stark verschiedenen atmosphärischen Verhältnissen herausgenommen.
4. Zur Beurteilung der Feuchtigkeit einer Mauer kommt es nicht darauf an, ob die Probe aus reinem Mörtel, nur aus Backsteinen oder aus gemischtem Material besteht, die Hauptsache ist dabei, daſs man bei Wiederholung des Versuchs zur Feststellung eines definitiven Faktums immer in derselben Weise bezüglich Technik und Wahl der bezüglich der Mauer in Betracht kommenden Verhältnisse vorgeht.
5. Die Mauer aus gelochten Backsteinen bietet, was schnelle Austrocknung anbelangt, ohne Zweifel die meisten Vor teile. Abgesehen von sehr kleinen Unterschieden haben

jedoch alle andern der Prüfung unterzogenen Mauerarten das gleiche Feuchtigkeitsvermögen.

6. Will man das Trocknen einer Mauer erleichtern, so mufs man sie mehrere Monate lang ohne jeden Bewurf lassen und sie reichlicher Lüftung aussetzen.
7. Das künstliche Austrocknen (mit CO_2) ist nur wenig ratsam und soll nur in Ausnahmefällen angewandt werden, und auch nur dann, wenn die Mauer relativ dünn ist.

Über das Eindringen der Wärme in feste Objekte und Organteile tierischer Herkunft.

Von

Max Rubner.

Einleitung.

Die Fälle, in welchen man bei hygienischen Fragen Genaueres über das Eindringen der Wärme in nicht poröse Körper oder in poröse Körper, deren Poren einem gasförmigen Medium oder Wärmeträger nicht zugänglich sind, wissen möchte, sind durchaus nicht selten. Viele Probleme des Wärmeschutzes, Aufgaben der Desinfektion, Akte der Nahrungsbereitung, zählen hierzu.

Auffallenderweise ist über derartige Vorgänge aber nicht viel Zahlenmäfsiges bekannt. Über den Erwärmungsvorgang poröser Objekte durch Dampf haben wir dagegen recht zutreffende Vorstellungen gewonnen. Ich habe vor einigen Jahren die dabei in Betracht kommenden Vorgänge eingehend nach Experimenten dargestellt.[1])

Die Erwärmungsvorgänge fester oder halbfester Körper sind schon von dem Standpunkt einer wissenschaftlichen Erklärung des Desinfektionsprozesses unbedingt der Klarlegung bedürftig, aber auch von praktischen Gesichtspunkten aus.

Warum dieses Feld experimenteller Untersuchung so ganz unbeackert blieb, mag vielleicht einmal in der weitverbreiteten laienhaften Vorstellung liegen, dafs hier nichts zu erläutern und

1) Hygien. Rundschau, Bd. VIII, S. 721 ff. u. Bd. IX, S. 321.

zu klären wäre wegen der Einfachheit des Prozesses, es mag aber auch in anderen Fällen gerade das Moment von der Weiterbearbeitung abgehalten haben, daſs man sich mit Hilfe der allgemeinen elementaren Untersuchungsmethoden bald an eine Grenze gebracht findet, die einem tieferen Verständnis entgegensteht.

Nicht um einen physikalischen Vorgang handelt es sich dabei, sondern um Komplikationen, die sich aus der Natur der organisierten Substanz erklären und die Schwierigkeiten in hohem Maſse steigern.

Der Anstoſs zu den vorliegenden Untersuchungen wurde mir seinerzeit durch eine praktische Aufgabe, nämlich die Prüfung der Sterilisation für Fleisch gegeben, ich muſste aber nur zu bald erkennen, daſs für solche Begutachtungen jede wissenschaftliche Grundlage, ohne die man zu einem brauchbaren Resultat eben nicht gelangen kann, fehlte.

Man sagt in der Regel bei dem Akte der Wärmeverbreitung, den wir hier erforschen wollen, handle es sich um die Wärmeleitung. Tatsächlich ist dies, wenigstens für poröses Material, gar nicht richtig, weil hier in den Hohlräumen auch Strahlungsvorgänge eintreten, aber auch sonst häufig unzutreffend, weil eine ganze Reihe von Faktoren auf den Wärmegang einwirken.

Sehr häufig bedingt die Organisation eine sehr ungleiche Verteilung der Stoffe mit physikalisch sehr ungleichen Eigenschaften.

Je nach der Natur der Objekte findet sich ein mehr oder minder groſser Widerstand für die Ausbreitung der Wärme. Am wechselvollsten ist die Wärmedurchdringung bei solchen Objekten mit ungleichem Feuchtigkeitsgehalt, wobei sowohl Kristallwasser als hygroskopisches Wasser oder das kapillare und zwischengelagerte Wasser in Betracht kommen kann.[1])

Die Feuchtigkeit und die Trockenheit in Gegenständen bedingen nicht nur Verschiedenheiten der Wärmeleitung, sondern der biologischen Wirkung der Wärme. Wir haben in den Objekten zwar häufig, doch

1) Archiv f. Hygiene, Bd. XXV, S. 34.

nicht immer »trockene Wärme« sondern auch feuchte Wärme, selbst Dampf in verschiedenen Eigenschaften; darauf möchte ich, ohne Einzelfälle zu untersuchen, noch etwas eingehen.

Die in den Stoffen weiterbewegte Wärme kann an sich oder zusammen mit Feuchtigkeit wirken, beides Vorkommnisse, die in der mannigfaltigsten Weise abgestuft werden können und in ihren Wirkungen grofse Verschiedenheiten aufweisen müssen.

Feuchtigkeit und Wärme gewinnt für chemische Umsetzungen eine ganz andere Bedeutung als Wärme allein; Gerinnungserscheinungen, Quellungsvorgänge, Lösungsprozesse, Zersetzungen können ausgelöst und in ihrem Ablauf beeinflufst werden.

Gerade mit Bezug auf die Lebewesen und Desinfektionspraxis liegt in der Anwesenheit oder dem Fehlen der Feuchtigkeit ein wichtiges Moment.

Die Wärme ist an sich ein Mittel zur Desinfektion und zur Vernichtung von Lebewesen; durch sie kann ohne jede weitere Beihilfe ein organisches System erschüttert und zerstört werden. Auch im luftleeren Raum findet bei bestimmten Temperaturgrenzen, die unter der Vergasungstemperatur liegen, die Tötung statt.

Im praktischen Leben kommen aber auch Fälle vor, bei welchen Körper, welche benetzt oder halbbenetzt sind oder nur hygroskopisches oder anderweitig gebundenes Wasser enthalten, erwärmt werden. Diese verschiedenen Vorkommnisse sind bisher überhaupt nicht beachtet oder als differente Erscheinungen gewürdigt worden; es wird aber wohl nötig sein, experimentell wie theoretisch ihnen mehr Aufmerksamkeit zu widmen.

Findet die eindringende Wärme freies Wasser, so ist die Dampfbildung oder die einfache Erwärmung genügend, um einen hohen desinfektorischen Einflufs zu äufsern. Bei Anwesenheit von hygroskopischem Wasser wird es auf dessen Menge und auf die Möglichkeit des Absinkens der relativen Feuchtigkeit in den sich erwärmenden Hohlräumen ankommen, ob schnell, langsam oder gar nicht eine Desinfektion sich erzielen läfst.

Ob Wasserbindungen wie in Kolloiden auf desinfektorische Wirkungen einen Einflufs üben ist bislang nicht

bekannt. Die volle Trockenheit aber ist der gröfste Feind jeglichen rasch erfolgreichen Desinfektionsverfahrens. Die Ergebnislosigkeit mancher Desinfektionsakte erklärt sich aus diesem ungleichen Feuchtigkeitsvorkommen.

Aus diesen Tatsachen läfst sich auch folgern, wie notwendig ein Verständnis des Wesens der Desinfektion für die praktische Durchführung sein mufs. Die Vielheit der Bedingungen, die zum Gelingen gehören, war in früheren Jahren nicht genügend bekannt, und soweit sie bekannt war, nicht genügend gewürdigt worden. Sie bedarf zum Teil auch heute noch eines ernsten Studiums.

Auch in den Objekten selbst haben wir es nach dem Gesagten mit biologisch verschiedenen Wärmezuständen zu tun. Die Grade ihrer Wirksamkeit sind schon aus früheren Untersuchungen bekannt.[1]) Hier an dieser Stelle war nur der Hinweis am Platze, dafs die Zustände im Innern fester Körper mannigfaltige sind.

Ich lasse mir es genügen, auf diesen Umstand der Ungleichartigkeit der Erwärmung in ihren Beziehungen zur Tötung von Lebewesen hingewiesen zu haben und will nochmals betonen, wie wichtig die Kenntnis von der Natur der zu desinfizierenden Objekte für den erstrebten Enderfolg sein kann.

Ein Gegenstand, dem aber besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden mufs, ist die Wärmedurchdringung als einfacher physikalischer Vorgang. Dies Problem völlig lösen zu können, mute ich mir nicht zu, es wird aber, wie ich meine, in vielen Richtungen ein Fortschritt, eine Klärung und Förderung für die praktischen Ziele gewonnen werden können, wenn man, gedrängt von dem praktischen Bedürfnis, wenigstens versucht, diesen Fragen näher zu treten.

I.

Viele Objekte des täglichen Lebens, die wir als Kälteschutzmittel gebrauchen, wie die Kleidung, erreichen dieses Ziel, wie ich gezeigt habe, in einer ganz vorzüglichen Weise und bedeuten

1) Hygien. Rundschau, a. a. O., Bd. IX.

in der Ökonomie unserer Kultur einen enormen Fortschritt; sie sind stationäre Mittel, unnötige Wärmeverluste einzuschränken.

Solche und ähnliche Körper haben auch die Fähigkeit, dem Eindringen der Wärme selbst bei grofsen Temperaturunterschieden stundenlang Widerstand zu leisten. Schon vor längerem habe ich an der Hand einiger Berechnungen auch diesen Vorgang des fortschreitenden Eindringens der Wärme in die Schichten einer schlechtleitenden Masse kurz erörtert.[1]

Das Vordringen der Wärme in Objekte hängt natürlich in einer Beziehung von der Temperaturdifferenz zwischen dem Zentrum und den Begrenzungsflächen ab. Sie hängt weiter ab von dem Leitungsvermögen *(k)* der Substanz, das durch geeignete Versuche zu bestimmen sein wird oder für welches sich auch schon Konstanten finden. Bekanntlich versteht man darunter die Menge der Wärme, welche ausgedrückt in Wärmeeinheiten durch eine bestimmte Fläche, bestimmte Dicke, bei einer gewissen Temperaturdifferenz in der Zeiteinheit hindurchgeht. Die für k gewählten Einheiten sind nicht gleich benannt bei allen Autoren. Ich halte an folgenden Zahlen zur Konstantenbestimmung fest: qcm, 1 cm Dicke, 1^0 Temperaturdifferenz, 1″, g Kal.

Das Vordringen der Wärme hängt auch von dem Wasserwert der Substanz ab. Je mehr in einem Raumteil an Wärme aufgespeichert bleibt, um so langsamer dringt sie vor. Der Wasserwert ergibt sich aus Dichte (spez. Gew.) und spezifischer Wärme.

Herr Dr. Ziegel hat vor Jahren auf meine Anregung hin eine Ableitung des Wärmeganges in Objekten unter den hier in Frage kommenden Verhältnissen ausgeführt und dabei folgendes gefunden:

Die Bewegung der Wärme in einer homogenen Kugel wird gegeben durch die Gleichung

$$u = c - \frac{2(c-b)R}{r\pi} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n} (-1)^{n+1} e^{-a^2\left(\frac{n\pi}{R}\right)^2 t} \sin\left(\frac{n\pi}{R} r\right), \quad a^2 = \frac{k}{\varrho \cdot C}.$$

Hierin bedeuten u die Temperatur, b die gemeinsame Anfangstemperatur im Inneren der Kugel, c die konstante Oberflächen-

1) a. a. O. Hygien. Rundschau, Bd. VIII.

temperatur, t die Zeit, k die Wärmeleitungsfähigkeit, ϱ die Dichtigkeit, C die spez. Wärme, R den Radius der Kugel und r den variablen Radiusvektor.

Im Mittelpunkte der Kugel ist $r = 0$; für diesen Punkt geht die Gleichung über in

$$u = c - \frac{2(c-b)R}{\pi}\sum_{n=1}^{\infty}\frac{1}{n}(-1)^{n+1} e^{-a^2\left(\frac{n\pi}{R}\right)^2 t}\frac{n\pi}{R},\quad a^2 = \frac{k}{\varrho\cdot C}$$

$$u = c - 2(c-b)\sum_{n=1}^{\infty}(-1)^{n+1} e^{-a^2\left(\frac{n\pi}{R}\right)^2 t},\quad a^2 = \frac{k}{\varrho\cdot C}$$

$$c - u = 2(c-b)\left\{e^{-a^2\left(\frac{\pi}{R}\right)^2 t} - e^{-a^2\left(\frac{\pi}{R}\right)^2 4t} + e^{-a^2\left(\frac{\pi}{R}\right)^2 9t} - \ldots\right\}$$

$$\frac{c-u}{2(c-b)} = \frac{1}{e^{a^2\left(\frac{\pi}{R}\right)^2 t}} - \frac{1}{e^{a^2\left(\frac{\pi}{R}\right)^2 4t}} + \frac{1}{e^{a^2\left(\frac{\pi}{R}\right)^2 9t}} - \ldots$$

Wir setzen nun, um einen angenäherten Wert für t zu erhalten,

$$\frac{c-u}{2(c-b)} = \frac{1}{e^{a^2\left(\frac{\pi}{R}\right)^2 t}},\quad e^{a^2\left(\frac{\pi}{R}\right)^2 t} = \frac{2(c-b)}{c-u},$$

$$\boxed{t = \frac{R^2 \operatorname{lognat}\frac{2(c-b)}{c-u}}{a^2\pi^2}}$$

Die Temperatur nach der hierdurch bestimmten Zeit t beträgt nicht genau u, sondern

$$c - 2(c-b)\left\{\frac{c-u}{2(c-b)} - \left(\frac{c-u}{2(c-b)}\right)^4 + \left(\frac{c-u}{2(c-b)}\right)^9 - \ldots\right.$$

$$= c - (c-u) + \frac{(c-u)^4}{[2(c-b)]^3} - \frac{(c-u)^9}{[2(c-b)]^8} + \ldots$$

$$= u + \frac{(c-u)^4}{[2(c-b)]^3} - \frac{(c-u)^9}{[2(c-b)]^8} + \ldots$$

Dieser Wert ist gröfser als u und kleiner als $u + \frac{(c-u)^4}{[2(c-b)]^3}$. Man erhält also nach der berechneten Zeit t eine Temperatur, die sich um höchstens $\frac{(c-u)^4}{[2(c-b)]^3}$ von u unterscheidet.

Auf Grund dieser Werte ist daher die Frage leicht zu beantworten: Wann erreicht ein in der Mitte einer homogenen Kugel befindliches Thermometer die Temperatur $u = 99^0$?

Beispiel: Kugelradius $R = 5$ cm.

1) $b = 20^0$, $c = 100^0$

$k = 0{,}0001523$, $\varrho = 0{,}420$, $C = 0{,}50$

$$a^2 = \frac{k}{\varrho \cdot C} = \frac{0{,}0001523}{0{,}21}.$$

Dann ist

$$t = \frac{25 \cdot \text{lognat } 160 \cdot 0{,}21}{0{,}0001523 \cdot \pi^2} = \frac{5{,}25 \cdot 5{,}07517}{0{,}0001523 \cdot \pi^2}.$$

$t = 17726$ Sek. $=$ 4 Stunden 55 Min. 26 Sek.

2) $b = 20^0$, $c = 100^0$

$k = 0{,}000065$, $\varrho = 0{,}105$, $C = 0{,}56$

$$a^2 = \frac{k}{\varrho \cdot C} = \frac{0{,}000065}{0{,}0588}.$$

Dann ist

$$t = \frac{25 \cdot \text{lognat } 160 \cdot 0{,}0588}{0{,}000065 \cdot \pi^2} = \frac{1{,}47 \cdot 5{,}07517}{0{,}000065 \cdot \pi^2}$$

$t = 11630$ Sek. $=$ 3 Stunden 13 Min. 50 Sek.

3) $b = 20^0$, $c = 100^0$

$k = 0{,}0000811$, $\varrho = 0{,}105$, $C = 0{,}56$

$$a^2 = \frac{k}{\varrho \cdot C} = \frac{0{,}0000811}{0{,}105 \cdot 0{,}56} = \frac{0{,}0000811}{0{,}0588}.$$

Dann ist

$$t = \frac{25 \cdot \text{lognat } 160 \cdot 0{,}0588}{0{,}0000811 \cdot \pi^2} = \frac{1{,}47 \cdot 5{,}07517}{0{,}0000811 \cdot \pi^2}$$

$t = 9320{,}75$ Sek. $=$ 2 Stunden 35 Min. $20^3/_4$ Sek.

Man kann sich also für einen Spezialfall eine gute Vorstellung von der Geschwindigkeit des Wärmeeindringens machen.

Für ein paar Fälle ist nachstehend die Rechnung für eine Kugel von verschiedenem Radius durchgeführt. Ich wählte als Beispiele die Wärmeleitung in Kleidern und Wäsche, als Grundlagen dienen Zahlen für erstere die glatt gewebten Stoffe, als Typus

für die Oberkleidung der Wollflanell, und zwar in zwei Zuständen, völlig trocken und gesättigt mit hygroskopischem Wasser.[1] Die Durchdringungszeiten für die Wärme sind;

Radius:	5 cm	25 cm	50 cm
Glatte Baumwolle	4 Std. 55′	123 Std.	492 Std.
Wollflanell . . .	3 » 13′	80 »	323 »
Feuchter Flanell	2 » 35′	64 »	258 »

Die Zahlenergebnisse zeigen, wie langsam ein Temperaturausgleich gewonnen wurde, und dafs die Zunahme der Dichte für die Verlangsamung des Wärmestroms weit wichtiger sein kann als die Förderung der Wärmebewegung durch gleichzeitige Zunahme des Leitungsvermögens.

Die Zahlengrundlagen für obige Berechnung waren:

	Dichte	spez. Wärme der Grundsubstanz	Leitungsvermögen
1.	Dichte = 0,420,	0,50	0,000152
2.	0,105	0,56	0,000065
3.	0,105	0,56	0,000081

Das Leitungsvermögen der Substanz in 1. war demnach fast doppelt so grofs als bei 3. und trotzdem beeinflufst die Dichte das Resultat so sehr, dafs die Erwärmungszeiten in 3 die von 1 ganz erheblich überschreiten.

Wenn man die aufserordentlich langen Zeiten für den Temperaturaustausch im Gedächtnis hat, begreift man, wie oft bei einer nicht sachgemäfs geleiteten Desinfektionsweise ein Versagen der Wärme- und Dampfdesinfektion eintreten mufs. Die richtige Auswahl und Anordnung des zu desinfizierenden Objekts ist bei der Desinfektion weit wichtiger als manche andere Nebenumstände, auf die man bisher das Augenmerk zu konzentrieren pflegte.

Ob der Dampf absolut gesättigt oder etwas unter dem Sättigungspunkt ist, ob er durch Überdruck etwas über 100° temperiert ist oder etwas unter 100° usw., ist alles nicht so wichtig, als die richtige Anwendung und Vorbereitung des Objekts.

Die so oft versuchte Warenballendesinfektion ist ein Unternehmen, welches man im Grunde genommen am besten von den

1) Archiv f. Hygiene, 1898, Nr. 15.

Desinfektionsaufgaben überhaupt streichen sollte. Die Natur grofser Objekte und noch dazu zugeschlossener Ballen, deren nähere Beschaffenheit man gar nicht kennt, sollte von vorneherein es verbieten, eine für diese Zwecke anwendbare Versuchstechnik ausarbeiten zu wollen. Was man nicht sehen und richtig anordnen kann, eignet sich niemals für die Desinfektion.

Zahlenmaterial für die oben entwickelte Formel des Wärmedurchtritts findet sich in ziemlichem Umfange, ich glaube aber, dasselbe wird nicht allen modernen Anforderungen an Genauigkeit entsprechen. Ältere Angaben finden sich bei Péclet (Traité de la chaleur T. I p. 602 ff, IV éd. Paris 1878) und bei Glan (Poggendorfs Annal. 1896, Heft 4 u. 5).

Für Objekte, wie sie zum Wärmeschutz des Menschen und daher auch in der Desinfektionspraxis Anwendung finden, habe ich selbst die umfangreichsten Messungen ausgeführt. (Archiv für Hygiene XXIV, S. 300.)

Für die kompakte Baumwolle fand ich	0,495	spez. Wärme
deutsche Wolle	0,560	» »
Seide	0,545	» »

Einige Zahlen über Dichte und Leitungsvermögen von Stoffen mögen noch angeführt sein.[1])

	Spez. Gewicht	Konstante k
Wollflanell	0,105	0,000065
Wolltrikot	0,179	0,000068
Seidetrikot	0,219	0,000092
Leinentrikot	0,302	0,000118
Baumwolltrikot	0,199	0,000100
Wolle — Winterkammgarn	0,238	0,000073
Glatte Wolle	0,364	0,000074
» Baumwolle	0,350	0,000090
» Seide	0,302	0,000072
» Leinen	0,642	0,000120

1) Die Einheiten sind g-Kal., 1° Differenz der begrenzenden Fläche, 1 qcm Fläche, 1 cm Abstand der Flächen für den Wärmedurchgang.

	Spez. Gewicht	Konstante k
Schlafdecke[1]	0,153	0,000721
Leintuch	0,727	0,000405
Steppdecke	0,284	0,000109
»	0,288	0,000080

Durch die Benetzung mit Feuchtigkeit wird das Leitungsvermögen gesteigert, bis schliefslich bei Porenschlufs das Wasser die dominierende Substanz wird.[2])

Die Vergröfserung der Leitungskonstante durch hygroskopisches Wasser beträgt bei Wolle + 109,8%, bei Seide + 40,6%, bei Baumwolle + 15,9%.

Bei benetzten Stoffen erreicht die Gröfse k Werte, die zwischen 0,00129 und 0,000147 je nach Art der Grundsubstanzen schwanken.[3])

II.

Für eine ganze Reihe wichtiger Substanzen von Organteilen des Körpers fehlt es an zuverlässigen zahlenmäfsigen Angaben, über die Wärmeleitung und man behilft sich mit mehr oder minder ungenauen Schätzungen.

Die Anwendung der Wärme auf Substanzen, die im natürlichen Zustande wasserhaltig sind, interessiert namentlich im Hinblick auf die Speisenbereitung. Genau betrachtet, hat schliefslich letztere auch Bedeutung als Desinfektionsvorgang, weil der Kochakt auch zugleich eine Vernichtung von Keimen herbeiführt.

Die Anwendung der Wärme auf Substanzen kann hierbei eine sehr mannigfache sein, teils heifse Luft, teils diese in Kombination mit strahlender Wärme, kochendes Wasser, Dampf in gespannter oder ungespannter Form.

Soweit tierische Nahrungsmittel, Fleisch, Eier, Organe in Frage stehen, sind Eiweifs, Wasser, Fett (neben Salzen und Glykogen) die quantitav in Betracht kommenden Bestandteile.

---

1) Spitta, Archiv f. Hygiene, Bd. XXXII, S. 285.

2) Archiv f. Hygiene, Bd. XXV, S. 39 u. 40.

3) Dasselbe, S. 51.

Das Leitungsvermögen von Wasser ist wahrscheinlich = 0,001, das der Fette und Öle nur 0,000395—0,000452, in runder Summe also etwa $^1/_3$—$^1/_2$ des Leitungsvermögens des Wassers. Für die eiweifsartigen Stoffe können wir annehmen, dafs ihre Leitung denen der keratinartigen Substanzen z. B. der Wolle sehr nahe kommt, oder mit Bezug auf praktische Lösungen von hier interessierenden Fragen, wohl geradezu als gleichwertig zu erachten ist.

Für die Wollhaare der verschiedensten Herkunft habe ich Angaben nach absolutem Mafse gemacht, nach denen ersichtlich ist, dafs feste Keratinsubstanzen eine Leitungskonstante von rund 0,0005 besitzen, d. h. das Leitungsvermögen ist rund $^1/_2$ so grofs wie jenes des Wassers.

Mehr als eine ungefähre Vorstellung über die Gröfsenordnung des Wärmeleitungsvermögens kann man aus solchen Angaben über das Leitungsvermögen der Bestandteile der Organe nicht ableiten. Im allgemeinen dürfte es sich um relativ gute Leiter der Wärme handeln, deren Eigenschaften in dieser Hinsicht um so mehr absinken, je reicher sie an Eiweifs und Fettstoff werden. Eine direkte Untersuchung ist aber, so grofse Schwierigkeiten sie bietet, nicht zu entbehren.

Von allen Nahrungsmitteln, welche in gröfseren Teilen oder in umfangreicherem Mafse der Erwärmung unterworfen werden, nehmen die fleischartigen Teile das gröfste Interesse für sich in Anspruch. Was sonst Verwendung findet, läfst sich ohne Schaden für Genufszwecke zerkleinern und der Wärme den Weg kürzen. Mit Rücksicht hierauf wollen wir zunächst dem Muskelfleisch und den fettartigen Materien das Augenmerk zuwenden.

Nach Adamkiewicz soll Muskelsubstanz halb so gut leiten wie Wasser, was eine recht ungefähre Angabe sein mag. Die spez. Wärme wird zu 0,7692 nach A., zu 0,825 nach Rosenthal aufgeführt. Ich finde für mageres Fleisch nach eigener Messung 0,828. Als Dichte gibt Glan 1,07; dies stimmt aber nicht ganz, der Wert ist zu hoch für den Durchschnitt.

Auch die Richtung des Eindringens der Wärme kann Verschiedenheiten der Wärmeleitung bedingen.

Zuerst hat man bei Kristallen und Hölzern beobachtet, daſs die Wärme mit verschiedener Schnelligkeit in den verschiedenen Richtungen fortgepflanzt wird. Von Greiſs[1]) sind dann solche Experimente auch mit tierischen Substanzen ausgeführt und diese Untersuchungen namentlich durch Klug weiter ausgedehnt worden.

In der Epidermis breitet sich die Wärme nach allen Richtungen hin gleichmäſsig aus, in den Zellen wird die Wärme besser der Längsaxe nach geleitet als quer zu denselben.

In anderen Fällen, wie bei manchen vegetabilischen Nahrungsmitteln, den Knollengewächsen, fehlt eine bestimmte Anordnung der Substanzen und dürfte daher auch eine allseitig gleichmäſsige Leitung der Wärme sich finden.

Zur direkten Messung der Wärmeleitung des Fleisches und ähnlicher Substanzen bediente ich mich des Stefanschen Kalorimeters, dessen Gebrauch ich an anderer Stelle ausführlich beschrieben habe.

Zur Aufnahme der Substanz dient der zwischen zwei Zylindern aus Metall verbleibende Hohlraum. Es wurde jedesmal so viel Substanz eingefüllt, daſs der nach Kubikzentimeter genau bekannte Inhalt des Kalorimeters mit Sicherheit ganz ausgefüllt, also die Luft beseitigt war. Fleischsubstanz wurde mittels Mikrotommesser in gewünschter Dicke geschnitten, Fett geschmolzen eingefüllt.

Die Leitungsfähigkeit wurde geprüft sowohl mit sehr kleinem Abstand der Begrenzungsflächen als auch mit etwas gröſserem Abstande. Die Messung geschieht, wie ich an anderer Stelle auf Grund von Angaben von Stefan, Wüllner und Winkelmann und Plank auseinandergesetzt habe, nach der Formel

$$k \text{ (Leitungsvermögen)} = \frac{P \cdot c \cdot \Delta}{0{,}4343\, F} \cdot \beta \cdot lge \left(1 + \frac{W}{4\, P c}\right) \quad {}^{4)}$$

1) Poggendorf Ann., CXXXIX.

2) Zeitschr. f. Biologie, Bd. X, S. 73.

3) Glan, Poggend. Annalen, LVIII, S. 131.

4) Archiv f. Hygiene, Bd. XXIV, S. 295, 298, 300.

wovon Pc den Wasserwert der Metallteile des Kalorimeters, F die mittlere Oberfläche aus Innenzylinder und innerer Fläche des Aufsenzylinders, $\beta lg\, e$ die Erkaltungsgeschwindigkeit, Δ den Abstand der beiden Zylinder, W den Wasserwert der Füllung bezeichnet.

Das Kalorimeter fafste, je nach Abstand der Zylinder, zwischen 8,5 und 21—22 g Fleisch oder Fett, beides genau entsprechend dem berechneten und mit Wasserfüllung kontrollierten Hohlraum zwischen den Zylindern.

Die Untersuchungen machte ich mit Kalorimetern von 1,1 mm und 2,5 Abstand der Zylinderflächen; die Einwirkungen auf das Resultat waren bei dem einen oder andern Ausmafs sehr gering, wenn ich mit derselben Substanz vergleichende Versuche machte. Für Flüssigkeiten nahm ich meist nur 1,1 mm Abstand.

Zunächst fällt beim Experimentieren der Mangel von einheitlichen Abkühlungswerten ($\beta lg\, e$) auf, sie fallen konstant mehr oder minder schnell. Es ist dies schon bekannt und von Péclet auf das Anhaften einer warm bleibenden Wasserschicht an der Aufsenseite des Apparates zurückgeführt worden. Winkelmann ist gleichfalls dieser Ansicht. Ich liefs mir eine ringförmige Bürste anfertigen und bürstete die Abkühlungsfläche mit dem zu erwartenden Erfolg eines gleichmäfsigen Abkühlungsganges. Ohne diesen Kunstgriff erhält man ganz unbrauchbare Resultate und um so ungenauere, je schneller die Erkaltung erfolgt. Bei Wasser ungünstigere Werte als bei Öl etc.

Die Werte, die ich erhalten habe, weichen insofern von der zu erwartenden Gröfse etwas ab, als sie alle kleiner waren als die für die gleichen Materien von Weber angenommenen Zahlen.

Ich gebe die für die Mittelwerte berechneten Zahlen für k, unter der Annahme, als Leitungskonstante für Olivenöl sei 0,000391 gefunden:

Olivenöl . . .	0,000391
Schweinefett . .	0,000426
Rindsfett . . .	0,000418
Butter	0,000342.

Für die fleischigen Teile:

Längsleitung der Muskelsubstanz . .	0,000632
Querleitung » » . .	0,000615
für gekochtes Rindfleisch	0,000547
» Schweinebraten	0,000440
» Magenschleimhaut	0,000647
» Luft	0,000053.

Die Verschiedenheiten bei Längs- und Querleitung wären sonach nur gering, kaum 3%, die Magenschleimhaut hätte die gleichen Werte wie Muskelfleisch im mageren Zustande.

Das gekochte Fleisch zeigt, wie der Saftverlust es wahrscheinlich macht, eine Minderung von k um 13,1%. Schweinebraten hat durch seinen hohen Fettgehalt eine geringere Wärmeleitung. Das Fett übt überhaupt den wesentlichsten Einflufs auf auf die Verschiedenheiten der Wärmeleitung gegenüber dem sogar der Einflufs des Kochens zurücksteht.

Bei den Veränderungen des Wärmeleitungsvermögens durch das Kochen handelt es sich übrigens um einen komplizierten Vorgang, indem hier Dichtigkeitsveränderung neben der Veränderung durch die Leitung in Frage kommen.

Die frischen Fleischproben hatten im Durchschnitt 27,0 Trockensubstanz und 73,0 Wasser bei der frischen Substanz.

Ich habe noch das Experiment ausgeführt und Hühnereiweifs roh untersucht, und ohne etwas zu ändern, dann das Kalorimeter in kochendes Wasser getaucht, das Eiweifs koaguliert und wieder das Leitungsvermögen geprüft. Es mufs ganz frisches Hühnereiweifs angewandt werden. Im Mittel von vier Versuchen verhielt sich das Leitungsvermögen des rohen Eiweifses zum geronnenen wie 100 : 81,9. Der feste Körper hatte also um 19,1% weniger Wärmeleitung als das halbflüssige Eiweifs.

Bei dem Hühnereiweifs findet im allgemeinen keinerlei Änderung der Dichte statt, bei dem Fleische aber wird das gekochte Material reicher an Eiweifs, einem schlechten Wärmeleiter. Die obige Zahl für die Abnahme der Wärmeleitung an gekochtem Fleisch gewinnt daher an Wahrscheinlichkeit.

Die spez. Wärme der Fette kann zu 0,45, das spez. Gewicht derselben zu 0,91, also $P \cdot C = 0{,}409$ angenommen werden. Für Fettgewebe gibt Rosenthal 0,712 spez. Wärme, ich halte die Zahl 0,53 für zutreffender. Frisches Fleisch hat nach meinen Untersuchungen 1054 spez. Gewicht (nach Glan 1070), nach Rosenthal soll die spez. Wärme = 0,825 ausmachen. Ich finde bei direkter Bestimmung 0,828. $P \cdot C = 0{,}869$. Bei gekochtem Fleisch fand ich 1085 spez. Gewicht (für obiges frisches Fleisch), die spez. Wärme läfst sich berechnen:

Wenn 100 Teile frisches Fleisch = 50,0 Braten geben, so gehen zu Verlust 50 Teile Flüssigkeit mit etwa 2—3 g Substanz, Wenn 0,825 das spez. Gewicht, so haben 100 g

Fleisch an Wasserwert	82,5	(s. o.)
es gehen zu Verlust 50 Teile Flüssigkeit mit rund 3 g Extraktivstoffen.[1]) Eine 6proz. Extraktlösung hat nach meinen Versuchen 1022 spez. Gewicht und 0,916 spez. Wärme, also $47 \times 0{,}916$	45,8	
Wasserwert pro 50 g Rest	37,7	

Also spez. Gewicht des Restes 75,4 pro 100. $C = 0{,}754$, Wasserwert für 1 Volumen = 0,818.

Greifen wir auf die oben S. 230 gegebene Formel $t = \frac{R^2 \operatorname{lognat} \cdot 160}{\pi^2} \cdot \frac{\varrho C}{k}$ zurück, so würde, wenn man von R absieht, die Erwärmungszeit des gekochten und ungekochten Fleisches von dem Quotient $\frac{\varrho C}{k}$ abhängen. Für diese Zahlen haben wir jetzt Unterlagen, nämlich $\frac{\varrho C}{k} = \frac{0{,}869}{0{,}000\,632}$ für frisches Fleisch = 1375 und für gekochtes $\frac{0{,}818}{0{,}000\,541} = 1495$.

Die Zeiten werden in letzterem Falle rascher wachsen als im ersteren Falle (von ca. 9%); d. h. der Wärmedurchtritt ungünstiger sein.

1) Es gehen bis 60% aller Extraktivstoffe über.

Wir werden später sehen, dafs die Gröfse R weit variabler ist.

Abgesehen von meinen Versuchen über die Wärmeleitung habe ich noch folgende Experimente ausführen lassen.

In dünne Kupferblechzylinder wurden je 400 g fein zerteilte Fleisch- oder Speckmasse gebracht und in der Mitte der Masse ein Thermometer eingesetzt. Die Durchmesser der Zylinder waren 7 cm und die Höhe 12 cm.

Die Wärmequelle war ein Wasserbad, in das die Zylinder eingetaucht waren. Den Wärmegang von 10 zu 10 Minuten gibt nachstehende Tabelle.

Tabelle I.

Zeit Min.	Zylinder I			Zylinder II			Wasserbad
	Temp.-Ablesung	Temp.-Plus gegen Zeit 0	Temp.-Plus gegen vorausgehende Beobacht.	Temp.-Ablesung	Temp.-Plus gegen Zeit 0	Temp.-Plus gegen vorausgehende Beobacht.	
A	Speck			Speck			
0	12,8°	± 0	± 0	13,2°	± 0	± 0	40
10	13,2°	+ 0,4	+ 0,4	13,4°	+ 0,2	+ 0,2	37
20	14,2°	+ 1,4	+ 1,0	14,2°	+ 1,0	+ 0,8	34
30	15,4°	+ 2,6	+ 1,2	15,4°	+ 2,2	+ 1,2	32
B	Fleisch			Speck			
0	11,6°	± 0	± 0	11,8°	± 0	± 0	42
10	12,4°	+ 0,8	+ 0,8	11,8°	± 0	± 0	—
20	18,0°	+ 6,4	+ 5,6	13,1°	+ 1,3	+ 1,3	33
30	22,6°	+ 11,0	+ 4,6	14,9°	+ 3,1	+ 1,8	—
40	25,8°	+ 14,2	+ 3,2	17,1°	+ 5,3	+ 2,2	28
50	27,1°	+ 15,5	+ 1,3	18,7°	+ 6,9	+ 1,6	28
60	27,5°	+ 15,9	+ 0,4	19,9°	+ 8,1	+ 1,2	27
C	Speck			Fleisch			
0	11,9°	—	—	11,8°	—	—	42
10	12,1°	+ 0,2	+ 0,2	13,2°	+ 1,4	+ 1,4	36
20	13,4°	+ 1,5	+ 1,3	19,3°	+ 7,5	+ 6,1	33
30	15,2°	+ 3,3	+ 1,8	23,9°	+ 12,1	+ 4,6	—
40	17,4°	+ 5,5	+ 2,2	26,6°	+ 14,8	+ 2,7	28
50	19,2°	+ 7,3	+ 1,8	27,6°	+ 15,8	+ 1,0	27
60	20,5°	+ 8,6	+ 1,3	27,8°	+ 16,0	+ 0,2	28

Reihe A diente als Kontrollversuch, in B und C wurde Fleisch und Fett geprüft und die Vertauschung der Zylinder vorgenommen, um kleine Fehler noch auszuschliefsen. In 30 Minuten nahm der Speck um 2,8° im Mittel zu, das magere Fleisch 11,5°; in der 50sten Minute war bei Fleisch der Wärmeausgleich fast vollendet mit 15,6° Temperaturzuwachs, während Fett erst 7,1° mehr an Wärme gewonnen hatte.

Bildet man für die Zahlen der ersten 20 Minuten den Quotienten der Differenzen der Logarithmen der Temperaturdifferenz zwischen Aufsenwärme und Wärme im Innern der betreffenden Objekte durch die Zeit, so findet sich für beide Reihen übereinstimmend:

Für Fleisch: 0,0164; für Fett: 0,008 94.

Die Geschwindigkeit des Wärmeeindringens ist bei Fleisch also 1,82 mal gröfser als bei dem Speck gewesen.

III.

Wenn es sich auch verhältnismäfsig einfach gestaltet, für die Wärmebewegung einen annähernden Ausdruck zu finden, solange es sich um Objekte bei gewöhnlicher Temperatur handelt, begegnen wir den allergröfsten Schwierigkeiten bei Anwendung hoher Temperaturen, welche der Siedehitze nahekommen oder sie überschreiten.

Von Versuchen wissenschaftlicher Art die Materie zu bearbeiten, ist nichts zu berichten; das einzige Objekt, welches überhaupt gelegentlich geprüft wurde, ist noch das Muskelfleisch. Elementare Angaben über das Eindringen der Wärme in dickere Schichten von Fleisch finden sich mehrfach.

Als man die Fleischparasiten entdeckte und in der Wärme ein Mittel erkannte sie zu beseitigen, hat man angefangen, einzelne Messungen zu machen über die Zeit, welche zum Durchdringen grofser Fleischmassen notwendig war. Man bestätigte, was übrigens aus der Küchenerfahrung heraus kaum bezweifelt wurde, das langsame Eindringen der Wärme.

Ähnliche Fragen tauchten dann später wieder auf, als neue Krankheitserreger bakterieller Natur im Fleische nachgewiesen

worden waren und es sich um deren Vernichtung durch Wärme handelte wie bei Milzbrand, Tuberkulose und ähnlichen Krankkeiten. Dann kamen Fragen über die Haltbarkeit der Konserven und die hierzu nötigen Temperaturen auf die Tagesordnung. Das schlechte Leitungsvermögen der hier in Betracht kommenden Substanzen, die Notwendigkeit, zwischen flüssigem Wasser und dem in den Zellen fixiertem Wasser bei der Wärmeübertragung zu unterscheiden, hatte schon Rumford beobachtet, indem er auf die langanhaltende Wärme des Apfelbreies und der schnell sinkenden Temperatur der Suppen hinwies, populär ausgedrückte Wahrheiten, die immer wieder vergessen werden.

Die Art und Weise, in der man sich über die Wärmeleitungsfähigkeit des Muskelfleisches für unterrichtet hielt, mag durch einige Angaben erläutert werden.

So finde ich bei Fjord (1867) erwähnt, dafs gering gesalzenes Fleisch in Stücken von 3¼ Pfd. bei 2½ Zoll Länge und 7 Zoll Querschnitt 22 Minuten nach dem Anfeuern in der Mitte (statt 9°) 11° zeigt, nach 30 Minuten 43°, nach 105 Minuten 62°. Auch für den Bratakt finden sich Angaben. Vallin (1881) erwähnt, dafs ein Stück Rindfleisch von 3 Kilo 4 Stunden im Kochen bleiben mufs, ehe die Temperatur 90—100° erzielt wird. In 1 Stunde steigt die Wärme nur bis 50°.[1])

Dann hat man gelegentlich der Untersuchung von Fleischdampfapparaten oder bei der Konservierung von Büchsenfleisch einige Messungen gemacht, die aber für eine systematische Erkenntnis und Erklärung des Wärmedurchgangs im Fleisch nicht zu verwerten sind, eine solche auch nicht zum Ziele hatten.

So zahlreich also auch Messungen über den Temperaturanstieg im Innern eines Fleischstückes sind, weifs man über die wissenschaftliche Seite dieses Vorgangs doch gar nichts. Die Annahmen über das Leitungsvermögen des Fleisches usw.

---

1) Für Kochzwecke findet sich auch sonst manche hierher gehörige Angabe, auf die ich aber nicht weiter eingehen kann. S. auch Abel, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XXX, S. 382.

2) Abel, Archiv f. Hygiene, Bd. XXX.

3) Bischoff u. Wintgen, Bd. XXXIV, S. 499.

sind rein willkürliche. Allen Beobachtern ist die grofse Unregelmäfsigkeit der Durchwärmung aufgefallen, man hat aber nicht getrennt zwischen Fehlern der Methodik, die offenbar für manche Verfahren ganz aufserordentlich grofse sind, und zwischen Differenzen, die in der eigentlichen Beschaffenheit der Fleischsubstanz liegen.

An den regellosen und anscheinend unentwirrbaren Ergebnissen tragen zweifellos die technischen Unvollkommenheiten der Methodik einen Anteil. Zur Temperaturmessung genügt das Einschieben von Thermometern zwischen die Muskelbündel keineswegs; ein sicherer Abschlufs läfst sich kaum erzielen, es treten Spalten auf und Flüssigkeit gelangt nur zu leicht direkt in die Tiefe des Fleischstückes Die Art der Trennung, ob mit Querdurchschneidung des Muskels oder parallel zu den Fasern, kommt auch mit in Betracht.

Meine Methodik war folgende: In der Mitte der Fleischstücke war ein Thermoelement gut isoliert bis auf die eigentliche Lötstelle angebracht, ein zweites Element befand sich in einem Gläschen mit Wasser, in dem neben dem Element ein Thermometer sich befand. Ein Galvanometer stand auf 0, wenn beide Lötstellen gleiche Temperatur hatten. Der Weg der thermoelektrischen Messung ist zu bekannt, als dafs ich weiteres anzugeben nötig hätte.

Das Wasser, in welches das Fleisch getaucht wurde, hatte 20° und wurde dann, nachdem das Fleischstück sicher mit dem Thermoelement befestigt war, rasch angewärmt.

Ich bemerke weiter, dafs die mit möglichst reinem Muskelfleisch angestellten Versuche natürlich nicht auf Fleisch mit massigen Fetteinlagerungen und knochenhaltiges Fleisch übertragbar sind.

Innegehalten wurde bei den Experimenten auch eine gleichartige Schnittweise des Fleisches. Die Messungen, über welche ich berichten kann, liegen viele Jahre zurück.

Schon vor etwa 10—12 Jahren hat Professor Bonhoff eine Zahl von Untersuchungen über Wärmedurchgängigkeit des Fleisches in meinem Institut ausgeführt.

In nachstehender Tabelle ist die Qualität des Fleisches, die natürlich nicht immer den Wünschen entsprechen konnte, angegeben.

+ bedeutet ein schlechtes Stück aus kleinen Muskeln, also mit viel Sehnen und Bindegewebe durchsetzt.

++ ein mittelgutes Stück aus zwei großen Muskelmassen,

+++ ein tadelloses Stück aus einer einzigen großen Muskelmasse.

Unter Wassertemperatur im Reagensglas vor dem Kochen ist zu verstehen die Temperatur, welche das mit dem zweiten Thermoelement in einem mit Wasser gefüllten Reagensglas vereinigte Thermometer im Moment des Einwerfens des Fleischstückes in das Wasser zeigt.

Die Erwärmungszeiten sind in Minuten angegeben, gerechnet von dem Moment des Einlegens des Fleischstückes bis zu dem Moment, in welchem das Galvanometer 0 Ausschlag gibt, und das Wassergläschen mit dem einen Thermoelement die angegebene Temperatur am Thermometer ablesen ließ.

(Siehe Tabelle II auf S. 245 und 246.)

Die Ergebnisse zeigen Schwankungen, die, was die erste Zeit nach dem Erwärmen anlangt, von der Temperatur, die das Fleisch vor dem Experiment hatte, abhängig sind. Diese Temperatur kann man schätzen nach dem Stande der Nadel des Galvanometers beim Einstechen des Elementes. 1° negativer Ausschlag war rund 0,4°.

Genauer als auf 0,2° werden die Angaben im allgemeinen nicht sein. Es genügt dies für die vorliegende Aufgabe. Den Praktiker wird zunächst die Frage interessieren, wie lange es dauert, bis ein bestimmter Temperaturgrad erreicht wird. Der einfachste Fall ist das Garwerden des Fleisches bei der Temperatur von 100°. Dann haben alle Teile die gleiche Wärme angenommen.

Die einfachste Art der Betrachtung ist die, daß wir die Endzeiten für den erreichten Gleichgewichtszustand ins Auge

Tabelle II.

Beschaffenheit des Fleisches	+++	+++	+++	+++	Zweimal gekochte Fleischstücke.	V.-Nr. 10	V.-Nr. 11	V.-Nr. 12	V.-Nr. 13
Gröfse desselben	6 ccm	6 ccm	6 ccm	6 ccm		11 ccm	11 ccm	11 ccm	11 ccm
Temperatur im Innern	? von Eis	?	?	21°		27°	24°	20°	41°
Stand der Galvanometernadel	— 40°	— 3°	— 4°	± 0°		± 0°	± 0°	± 0°	± 0°
	Min.	Min.	Min.	Min.		Min.	Min.	Min.	Min.
20°	4	—	—	—		—	—	—	—
30°	7	—	—	—		2	—	8	—
40°	10	3	—	1		16	—	23	—
50°	13	6	2	3		28	10	34	10
60°	16	9	4	6		38	20	44	21
70°	21	13	8	9		48	23	54	33
80°	26	17	12	15		55	31	64	45
90°	34	25	19	24		68	47	81	65
100°	54	48	35	40		100	79	107	108
Farbe im Zentrum	Schwacher Rosaschein	Grau	Grau	Grau		Grau	Grau	Grau	Grau
Spitze des Thermoelements	1/2 cm zu tief	Genau Mitte	Genau Mitte	Genau Mitte		Mitte	Mitte	Mitte	Mitte
Wassertemperatur im Reagensglas vor dem Kochen	10°	20°	20°	21°		27°	24°	20°	41°

Wassertemperatur im Reagensglas vor dem Kochen	20°	20°	20°	20°	20°	20°	20°	20°	20°	24°	22°	10°	25°
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.
Beschaffenheit des Fleisches	++	++	++	++	+++	+++	+	++	++	++	++	++	++
Größe	8 ccm	8 ccm	8 ccm	10 ccm	10 ccm	10 ccm	10 ccm	11 ccm	11 ccm	11 ccm	11 ccm	11 ccm	11 ccm
Temperatur desselben	?	?	?	? von Eis	? von Eis	? von Eis	? von Eis	?	20°	24°	22°	? von Eis	25°
Stand der Galvanometernadel	— 30°	— 15°	— 20°	— 35°	— 33°	— 50°	— 30°	— 15°	± 0	± 0	± 0	— 10°	± 0
	Min.	Min.	Min.	Min.	Min.	Min.	Min.	Min.	Min.	Min.	Min.	Min.	Min.
20°	10	4	8	17	12	14	21	17	—	—	—	10° 13 20° 34	—
30°	20	14	11	28	21	24	31	28	10	8	20	45	8
40°	26	20	18	38	28	33	41	38	32	16	34	55	25
50°	35	28	24	45	36	42	49	45	47	27	46	65	40
60°	42	35	32	50	44	51	56	53	60	35	59	75	53
70°	52	43	41	60	50	60	65	61	69	44	71	85	63
80°	64	54	51	72	57	73	78	69	83	53	87	93	78
90°	80	71	69	82	72	92	97	83	102	76	105	112	100
100°	100	89	88	114	113	141	139	124	132	130	152	133	130
Farbe im Zentrum	Grau	Schwacher Rosaschein	Schwacher Rosaschein	Grau	Grau	Grau	Grau	Grau	Grau	—	—	—	Dampftopf
Spitze des Thermoelements	Genau Mitte	Genau Mitte	1 cm unterhalb der Mitte	$^1/_2$ cm unterhalb der Mitte	Genau Mitte	Genau Mitte	Genau Mitte	Mitte	Genau Mitte	—	—	—	—

fassen. Wie man aus den Tabellen sieht, liegen trotz der sorgfältigen Auswahl an Material doch nicht unerhebliche Differenzen vor, die in der Natur der Substanz begründet sein mögen. Die Mittelwerte gleichen die gröberen Schwankungen genügend ab, um mit den Zahlen weiter operieren zu können.

Tabelle III.

Minutenzahl für die erreichten Temperaturen würfelförmiger Stücke von nachfolgenden Seitenlängen.

Temp. im Fleisch	6	8	11	11 gekocht Nr. 10, 11, 12, 13,
20	—	7,3	—	—
30	—	15,0	20,5	2,5
40	3,5	21,3	32,5	9,7
50	6,6	29,0	44,5	20,5
60	8,7	36,3	55,4	30,7
70	12,8	43,3	70,9	39,5
80	17,5	53,8	78,0	48,7
90	25,5	73,3	98,2	65,2
100	44,2	93,3	136,2	98,5

Die Durchdringungszeiten sind für grofse Stücke von denen der kleineren wesentlich verschieden, was zunächst einer weiteren Begründung nicht bedarf. Die ersten Erwärmungsgrade werden verhältnismäfsig schnell durchlaufen. Die definitive Einstellung läfst aber lange auf sich warten, ein Umstand, der in der Abnahme der Triebkräfte für die Wärme nämlich der Differenz zwischen Kerntemperatur und Oberfläche vorläufig seine Erklärung finden mag. Ich bemerke aber, dafs sich aus den hier roh vorliegenden Zahlen ein sicheres Urteil über die Schnelligkeit der Erwärmung keineswegs gewinnen läfst. Wir kommen darauf ausführlicher zurück.

Fassen wir zunächst den Endeffekt der Erwärmung in Betracht, so wurde die Endtemperatur von 100° erreicht

	bei	6 ccm	in	44,2	Min.
	»	8 »	»	93,3	»
(s. Tabelle II)	»	10 »	»	126,7	»
	»	11 »	»	136,3	»

Daraus folgt, dafs die Zeiten sich umgekehrt proportional dem Quadrat des halben Durchmessers der Fleischstücke verhalten. Denn

$$6^2 : 8^2 : 10^0 : 11^2$$
$$= 36 : 64 : 100 : 121$$
$$= 1 : 1{,}77 : 2{,}8 : 3{,}36$$
$$\text{und } 44{,}2 : \frac{93{,}3}{1{,}77} : \frac{126{,}7}{2{,}8} : \frac{136{,}3}{3{,}36}$$

a b c d

gibt 44,2 : 52,6 : 45,2 : 40,5.

Dazu ist zu bemerken, dafs die Anfangstemperaturen waren bei

a = 16° im Mittel
b = 11,3° » »
c = 5,2° » »
d = 20,3° » »

Zwischen 6—11 cm Durchmesser (0,22—1,33 kg) kann man also annehmen, dafs die obenbenannte Gesetzmäfsigkeit besteht. Denn die gefundenen Abweichungen sind bei einem Objekt, das einer feineren Beobachtung solche Schwierigkeiten entgegenstellt wie der Muskel, ziemlich belanglos. Zum Teil erklärt sich die Abweichung von b und c durch die niedrigere Anfangstemperatur.

Über die Anwendung des Satzes, dafs die Zeiten gleicher Temperatur von der Gröfse der Stücke abhängig sei, auf alle Zwischenstufen zwischen 20—100° kann man sich an dieser Stelle noch nicht aussprechen. Für 70° besteht die Gesetzmäfsigkeit für die gröfseren Fleischstücke, für das kleinste aber nicht.

Es sind die Zeiten für 70°

bei 6 cm Seitenlg. 12,8 Min., während die Rechnung zeigt 21,2 Min.,
» 8 » » 43,3 » » » » » 37,3 »
» 10 » » 56,2 » » » » » 59,0 »
» 11 » » 70,9 » » » » » 70,9 »

wenn man von dem Werte für 12 cm ausgehend die übrigen ableitet.

Die bisherigen Beobachter, deren Zahlenergebnisse für die Erwärmung des Fleisches so aufserordentlich schwankend gewesen sind, haben als Hauptgrund immer nur die ungleiche Zusammensetzung der Stücke (Fettgehalt, Knochen) angesehen; ein solcher Einflufs soll nicht in Abrede gestellt werden. Er ist aber noch nicht das punctum saliens in der Sache.

Der Hauptfehler, warum man bisher die allermannigfachsten Resultate gefunden hat, lag in der ungenügenden Kenntnis von den Veränderungen des Fleisches in der Hitze. Durch die Arbeiten meines Laboratoriums sind diese eigenartigen Vorgänge im einzelnen aufgeklärt, die Ergebnisse aber zu wenig beachtet worden.

Von Nothwang[1]) wurde festgestellt, wie sich bei der Siedetemperatur unter verschiedenen Umständen der Gehalt an Wasser, Salzen, Extraktivstoffen ändert, sei es, dafs die Fleischsorten in Berührung mit Wasser oder Dampf erwärmt waren. Ferrati[2]) hat festgestellt, welche Änderungen bei sehr verschiedener Temperatur und bei verschiedenen als »Fleisch« im weiteren Sinne bezeichneten Organen vor sich gehen; es hat sich dabei die wichtige Tatsache ergeben, dafs die Festigkeit, Zähigkeit und Derbheit des Fleisches mit steigender Temperatur immer zunimmt. Die zu Sterilisationszwecken für Fleisch vorgeschlagene Temperatur über 100° ist vom Ernährungsstandpunkte aus betrachtet nicht ohne Bedenken.

F. W. Milroy[3]) hat die chemischen Veränderungen des Fleisches bei verschiedener Temperatur näher verfolgt und dartun können, dafs die Unsitte, fast rohes oder halbgares Fleisch zu geniefsen, in der Annahme, im halbgaren Fleisch fänden sich noch sehr viel unkoagulierte Eiweifsstoffe, durch das Experiment widerlegt werde.

Als einen Ausdruck der Volumänderung können wir die Gewichtsverluste des Fleisches in der Wärme betrachten. Von

1) Archiv f. Hygiene, Bd. XVIII, S. 80.

2) Dasselbe, Bd. XIX, S. 317.

3) Dasselbe, Bd. XXV, S. 154.

Ferrati wurden darüber systematische Versuche angestellt; ich gebe nachstehend unter Umrechnung der Originalzahlen an, um wie viele Prozente Gewichtsverlust das Fleisch bei gewissen Temperaturintervallen sich ändert:[1])

bei 15°	0,04%	(= autolytische Vorgänge)
15—45°	3,57%	
45—56°	7,21%	
56—66°	15,83%	
66—75°	10,65%	
75—86°	8,30%	
86—95°	1,73%.	

Darüber hinaus schreitet die Schrumpfung des Fleisches weiter, sie interessiert uns hier zunächst nicht.

Läfst man das Fleisch länger als zur Erreichung des Wärmegleichgewichtes nötig ist, in der Wärme, so findet nochmals eine Zusammenziehung statt, die ja nicht so umfangreich ist als die erste, aber doch mehrere Prozent betragen kann.

Ein Fleisch, das (500 g) eine Stunde im Dampfkochtopf gehalten wird, gab in dieser Zeit 170 g Saft ab,
in der zweiten Stunde noch . 12 g,
in der dritten Stunde . . . 2,5 g.

Meist werden die in der zweiten und dritten Stunde erhaltenen Werte sogar etwas gröfser sein.

Die oben nach Ferrati berechneten Werte gelten nur für den Fall des Gleichgewichtszustandes; richtet man sich nur nach der Kerntemperatur einer in steigender Erwärmung befindlichen Fleischmasse, so ist die Aufsentemperatur nicht gleich dem Kern, sondern gleich dem umgebenden Medium. Die Schrumpfung des Fleisches macht sich also dann, weil $\frac{100 + \text{Kerntemperatur}}{2}$ höher als die Kerntemperatur selbst, schon früher geltend, als nach obigen Zahlen sich ergäbe.

Im Anschlusse hieran möchte ich noch folgendes bemerken. Bei der Einwirkung der Wärme auf Fleisch zieht sich dieses

1) Archiv f. Hygiene, Bd. XIX, S. 319.

nicht gleichmäfsig zusammen, sondern die Längskontraktion der Faser ist die erheblichste.

Bei einem mageren Fleisch, das beim Dünsten in Dampf von 100 Gewichtsteilen auf 50,4 zurückgegangen war, war die Kontraktionsverkürzung . . . . 100 : 47,5,
die Veränderung der Seitenlänge des Querschnittes . 100 : 84,8
und die der mittleren Querschnittfläche . . . . . 100 : 92,8.

Die Deformation nimmt an Stücken mit wechselnder Faserrichtung die allerabenteuerlichsten Formen an; ein unregelmäfsig geformtes Stück kann zur Kugel werden, der Würfel plattet sich ab, Spitzen und Zacken entstehen. Die Längskontraktion kann sich frei entwickeln oder gehemmt sein. Je nach dem anatomischen Bau und der Schnittführung kann man also die allermannigfaltigsten Ergebnisse erzielen.

Nachstehend (S. S. 252) folgt die graphische Darstellung des fortschreitenden Gewichtsverlustes[1]) des Muskelfleisches beim Erwärmen, und die Retraktion der Längsfasern (punktierte Linien) (Ordinaten links), so wie die Veränderung der Werte für PC bei Muskelfleisch (Ordinaten rechts). Der Abszisse gibt die Temperaturen.

Manche Fleischarten, wie z. B. das Fleisch der Fische, wird in der Hitze ganz anders beeinflufst als das der Säugetiere, es nimmt weniger an Gewicht und Volumen beim Erhitzen ab.

Mit der Gerinnung der Eiweifsstoffe ist nur in bestimmten Organen eine Änderung der Form und Verkleinerung des Raumes verknüpft, viele Eiweifsstoffe gerinnen unter Gleicherhaltung von Form und Masse, z. B. das Hühnereiweifs, der Dotter, das Serum und Blut.

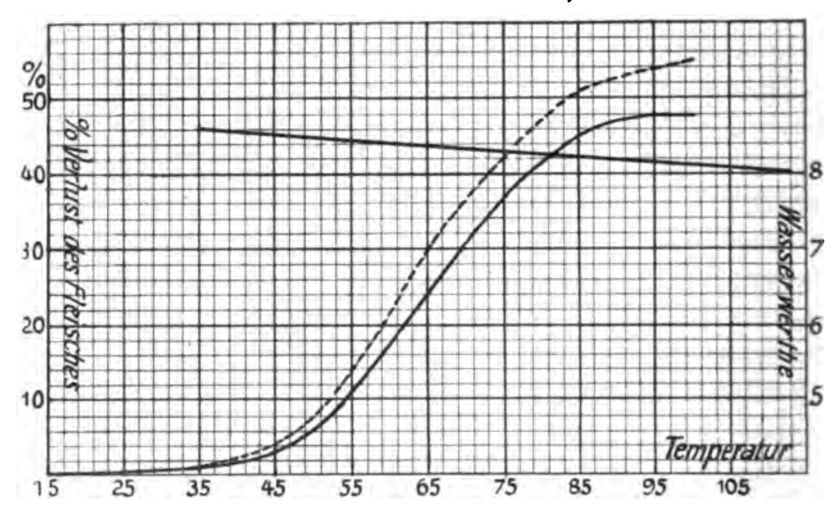
Mit der Volumverkleinerung des Fleisches ändert sich für den Einstrom der Weg für das Eindringen der Wärme. Die Berührung mit den umgebenden Medien wird zugleich inniger, weil ja die Oberfläche im Verhältnis zur Masse gleichfalls mit abnehmender Gröfse des Stückes wächst, wie die nachstehenden Zahlen zeigen.

1) Die Summen bis zu einer bestimmten erreichten Temperatur.

Tabelle IV.

Seitenlänge	die Gewichte der Stücke sind	die Oberfläche	auf 1 Kilo trifft Oberfläche
6 cm	226 g	144	637
8 »	539 »	256	477
10 »	1054 »	400	383
11 »	1403 »	484	344

Gewichtsabnahme des Muskelfleisches bei der Erwärmung.
100 Teile verlieren Gramm [1]).



Wenn die Wärme in das frische Fleisch eindringt und dieses zur Kontraktion zwingt, mufs eine Wärme aufgewandt werden, die der Erwärmung der ganzen Fleischmasse auf die Endtemperatur entspricht, denn der ausgeprefste Saft nimmt und mufs seinen Weg durch die warme Aufsenschicht nehmen; er strömt mit seinem dem Fleisch entnommenen Wärmevorrat ab.

Ein Fleischstück von 11 cm Seitenlänge hat $1{,}403 \times 0{,}825 = 1157$ g Kal. Wasserwert.

Für die Erhöhung von 20—100° müssen eintreten 92,56 kg Kal.

Dabei ist es aber allmählich zusammengeschrumpft, so dafs sein Endwasserwert statt 1157 nur mehr 544 g Kal. ausmacht. Erwärme ich diese Substanz wieder, so braucht sie nur mehr 43,52 Kilo Kal.

1) Der Längenverlust ist gröfser; die restierende Länge $= 0{,}91 \times$ dem verbleibenden Gewicht.

aufzunehmen, um 100° zu erreichen. Die Aufnahme bei zweitmaliger Erwärmung wird erleichtert durch die geringe Wegstrecke und die gesteigerte relative Oberfläche, gehemmt durch die Abnahme des Leitungsvermögens (— 13,1%).

Damit dürften die ersten elementaren Fragen, die man aus dem Experimente beantworten will, erledigt sein.

Bei den bis jetzt bekannt gewordenen Versuchen ist man über die Feststellung der Erwärmungszeit nicht hinausgekommen, noch weniger hat man es unternommen, weitere gesetzmäfsige Beziehungen abzuleiten.

IV.

Will man nicht sich mit der allgemeinen Tatsache, dafs eben die Wärme ungleich ins Fleisch eindringt, genügen lassen, sondern weitere Schlüsse ziehen, so mufs man einen besonderen Weg der Rechnung einschlagen.

Ich wünschte einen Ausdruck zu erhalten dafür, ob in einzelnen Zeitperioden das Eindringen der Wärme gleichartig oder ungleichartig sei. Zu diesem Behufe habe ich zuerst die einzelnen Serien zu Mittelwerten für je eine Dicke des Fleisches zusammengelegt (s. S. 247).

Sodann wurde berechnet, wie grofs jeweils das Temperaturintervall zwischen Zentrum des Fleisches und der äufseren Begrenzung war (also bei 20° = 80, bei 30° = 70), und ähnlich war für das Erkaltungsgesetz die Konstante berechnet worden durch Division mit der Zeit in die Differenzen der Logarithmen der eben genannten Temperaturwerte.[1])

1) Zwei Beispiele der Berechnung mögen genügen.

Fall I. 6 cm Durchmesser.

Temperatur-Differenz aufsen u. Kern	Zeitdauer der Erwärmung in Minuten	Differenz der Zeit in jedem Intervall
50°	4,4	
		+ 3,0
40°	7,4	
		+ 4,2
30°	11,2	
		+ 4,4
20°	15,6	
		+ 9,8
10°	25,4	
		+ 18,8
0°	44,2	

(Differenzen: Minuten)

Diese gesetzmäfsige Beziehung gilt freilich als ganz genau nur, wenn das Intervall etwa 40° nicht überschreitet; aber es kommt hier auch darauf an, wie grofs diese Differenzen sind.

Fall II. 8 cm Durchmesser, Bezeichnung ebenso.

80°	7,3		
		+ 7,7	Minuten
70°	15,0		
		+ 6,3	
60°	21,3		
		+ 8,3	
50°	29,0		
		+ 7,3	
40°	36,3		
		+ 10,0	
30°	43,3		
		+ 10,5	
20°	53,8		
		+ 19,5	
10°	73,3		
		+ 20,5	
0°	93,3		

und weiter für Fall I

$$\frac{lg \cdot 50 - lg\, 40}{3{,}0 \text{ Minuten}}$$

$$\frac{\begin{array}{r}1{,}6989700\\1{,}6020600\end{array}}{0{,}0969100} = \frac{0{,}0969100}{3} = 0{,}0323 \text{ oder } \frac{0{,}0323}{60} \text{ f. d. Sek.}$$

$$\frac{\begin{array}{r}1{,}6020600\\1{,}4771213\end{array}}{0{,}1249387} = \frac{0{,}1249387}{4{,}2} = 0{,}0297$$

$$\frac{\begin{array}{r}1{,}4771213\\1{,}3010300\end{array}}{0{,}1760913} = \frac{0{,}1760913}{4{,}4} = 0{,}0402$$

$$\frac{\begin{array}{r}1{,}3010300\\1{,}0000000\end{array}}{0{,}3010300} = 0.3010300 = 0{,}0307$$

$$1{,}0000000 = \frac{1{,}0000000}{18{,}8} = 0{,}0529.$$

Für Fall II:		
	0,0075	0,0125
	0,0106	0,0167
	0,0095	0,0154
	0,0133	0,0500

Als ich die in folgenden Versuchen benutzte leere, d. h. mit Luft gefüllte Metallkugel in einem Wasserbad von 25° erkalten liefs, waren die Werte[1])

$T-t$		$T-t$	
65		40	
	0,0024		0,0031
60		35	
	0,0028		0,0031
55		30	
	0,0027		0,0030
50		25	
	0,0032		0,0031
45		20	
	0,0031		0,0031
40		15	
	0,0031		0,0031
		10	
			0,0031
		5	
			0,0031
		0	
			0,0023

Ähnlich für den umgekehrten Vorgang, der Erwärmung. Hierbei differierten die anfänglichen Werte nicht unerheblich, bis sich ein Gleichgewicht hergestellt hatte. Dann entsprachen die Zahlen den obigen

0,0030	0,0030
0,0029	0,0028
0,0031	0,0025.

Der letzte Wert schwankt, weil hier der Punkt des scharfen Erreichens wegen der Langsamkeit des Temperaturanstiegs beim Ablesen Schwierigkeiten macht.

Diese Zahlen der Tabelle V sind ein Ausdruck für die Geschwindigkeit des Erwärmens des Fleisches. Das Resultat zeigt in jeder Reihe eine Zunahme der Werte mit dem Unterschiede, dafs speziell bei niedrigen Temperaturen zwischen den einzelnen Proben grofse Differenzen sich finden. In der ersten Zeit dauert es selbstredend bei sehr dicken Schichten am längsten,

1) Dies sind natürlich keine Werte für das Leitungsvermögen der Luft!

bis überhaupt ein nennenswerter Wärmezuwachs eintritt. Die Zunahme der Erwärmungsgeschwindigkeit entspricht also gerade dem Gegenteil von dem, was man aus einer oberflächlichen Betrachtung der Zahlen hätte herauslesen können. Die Geschwindigkeit der Erwärmung ist mit Zunahme der Temperatur nicht abnehmend, sondern wachsend.

Tabelle V.

Werte für $\frac{\log t_1 - t_2}{\text{sec.}}$

Wirkliche Temp.	$T-t$	Seitenlänge der Fleischstücke				Gewichtsverlust nach Ferrati
		6 cm	8 cm	10 cm	11 cm	
30	70	—	0,00018	0,00018	0,00010	3,6 % (30–40)
40	60	—	0,00016	0,00016	0,00010	
50	50	0,00054	0,00021	0,00017	0,00016	7,21 »
60	40	0,00049	0,00021	0,00030	0,00021	15,8 »
70	30	0,00067	0,00028	0,00026	0,00027	10,6 »
80	20	0,00051	0,00026	0,00031	0,00028	8,3 »
90	10	0,00086	0,00083	0,00033	0,00042	1,7 »
100	0	—	—	—	—	—

Das kann nicht in einer leichteren Durchdringung auf Grund des geänderten Leitungsvermögens begründet sein, sondern es ist der Ausdruck für die stetige Abnahme des Volumens, der Abnahme der Wegstrecke für die Weiterbewegung der Wärme.

Ob aber die Volumänderung den einzigen wesentlichen Grund für den eigenartigen Wärmeanstieg darstellt, ist nicht entschieden; sind doch die Wirkungen der Erwärmung organisierter Massen keineswegs genau genug bekannt. Ich habe mich daher zu unterrichten versucht, ob nicht auch die Veränderungen beim Festwerden der eiweifsartigen Stoffe, die Prozesse der Gerinnung, Momente von einiger Bedeutung seien.

Ehe wir zu weiteren Schlüssen kommen, will ich eine Reihe von Messungen an Eiweifssorten betrachten. In drei ganz gleich grofsen kugligen Kolben von $r = 4$ wurde Eiweifs, Dotter und Blut gefüllt und im Wasserbad von 99,6° die Temperatur verfolgt, das Thermometer wurde scharf in den Mittelpunkt der

Kugel gebracht. Aus den Originalablesungen wurden in oben gesagter Weise die Werte für die Erwärmungsgeschwindigkeit pro 1 Sekunde abgeleitet und in folgende Tabelle eingetragen.

Tabelle VI.

$$r = 4{,}0\ \text{cm}\ \frac{\log t_1 - t_2}{\text{Sekunden}}.$$

$T-t$	Eiweifs	Dotter	Blut
55	0,00055	—	—
50	0,00055	—	—
44	0,00032	0,00038	—
40	0,00032	0,00038	—
34	0,00035	0,00045	0,00038
30	0,00035	0,00045	0,00059
24	0,00039	0,00061	0,00059
20	0,00039	0,00061	0,00040
15	0,00046	0,00061	0,00044
10	0,00043	0,00037	0,00032
5	0,00044	—	—
0	—	—	—

Man erkennt ohne weiteres eine sehr weitgehende Übereinstimmung in den einzelnen Werten, eine weit bessere als bei dem Fleisch erhalten worden ist. Zwischen 65—90° erwärmt sich Dotter am schnellsten, Eiweifs weniger schnell und Blut nimmt eine mittlere Stellung ein, gleichartig scheint die Erwärmung bei allen dreien nicht, eher erst abfallend, dann wieder steigend.

Die Versuche wurden mit Hühnereiweifs genauer wiederholt. Aus vielen Versuchen gebe ich nur die in Tabelle VII auf Seite 258 angegebenen Beispiele.

Der Verlauf des Wärmeganges ist ein ganz eigenartiger. Nach einem raschen Eindringen der Wärme nimmt die Erwärmungsgeschwindigkeit allmählich ab bis zu einem Minimum bei 55° oder 60°, sodann erhebt sich die Leitungsgröfse, um bei 70° und weiter annähernd konstant zn bleiben. Um Zufälligkeiten kann es sich dabei nicht handeln. Ich habe das Experiment wiederholen lassen. Der Erwärmungsgang blieb derselbe. Das Minimum zeigt sich bei 60° Temperatur.

Tabelle VII.

T—t	I		II		Mittel		Wirkl. Temp.
	roh	gekocht	roh	gekocht	roh	gekocht	Grad
71	0,00130	0,00022	0,00220	0,00017	0,00170	0,00022	30
66	0,00140	0,00027	0,00220	0,00018	0,00180	0,00022	35
61	0,00060	0,00027	0,00090	0,00023	0,00075	0,00025	40
66	0,00012	0,00032	0,00050	0,00025	0,00031	0,00028	45
51	0,00017	0,00034	0,00031	0,00026	0,00024	0,00030	50
46	0,00018	0,00036	0,00036	0,00034	0,00027	0,00035	55
41	0,00019	0,00032	0,00009	0,00027	0,00014	0,00029	60
36	0,00023	0,00038	0,00023	0,00032	0,00023	0,00036	65
31	0,00025	0,00038	0,00023	0,00032	0,00024	0,00036	70
26	0,00022	0,00033	0,00025	0,00028	0,00024	0,00031	75
21	0,00028	0,00038	0,00030	0,00032	0,00029	0,00036	80
16	0,00027	0,00037	0,00031	0,00029	0,00029	0,00033	85
11	0,00024	0,00034	0,00031	0,00025	0,00027	0,00028	90
6	—	—	—	—	—	—	—

Darunter und darüber ist die Wärmeleitung gröfser, und zwar besonders grofs bei niedrigen Temperaturen, bei denen gerade die Wärmebewegung im Fleisch so sehr gering gewesen ist.

Der Ursache für den so merkwürdigen Gang der Erwärmung kann man durch den Versuch näher treten, wenn wir das Eiweifs ein zweites Mal erwärmen. Die vorstehende Tabelle enthält unter der Bezeichnung Mittel eigentlich drei Versuche, indem in der einen Reihe das Eiweifs dreimal erwärmt wurde (einmal roh, zweimal gekocht). Da hierbei bei den vorher gekochten Proben sich Abweichungen nicht ergaben, wurde auf weitere Wiederholungen verzichtet. Die Erwärmungszahlen geben zwar keine eigentliche Konstante, aber bis 40° sind die Abweichungen nicht erheblich, und liegen unter dem späteren Mittel. Beim koagulierten Eiweifs ist nach meinen Zahlen die Erwärmung also sehr gleichmäfsig. Wie ist aber die Abweichung des rohen Eiweifses zu erklären?

Die Betrachtung führt uns zu folgenden Ergebnissen. Die erste Steigerung der Temperatur des einer warmen Umgebung ausgesetzten Eiweifses führt zu einem lebhaften Wärmedurchgang, an einem solchen sind Strömungen der Flüssigkeit

beteiligt. Doch habe ich absichtlich, um solche zu verhindern, das Eiweifs so genommen, wie man es direkt beim Öffnen des Eies erhält, also nicht etwa in der mehr flüssigen Form, wie es nach dem Schlagen zu Eiweifsschnee sich sammelt.

Bei einer wirklich flüssigen Masse ist der Wärmegang auch ein weit rascherer, z. B. bei Milch, wo sich als Erwärmungswert fand:

71	
	0,00317
66	
	0,00356
56	
	0,00369
51	
	0,00320
46	
	0,00312
41	

Man versteht, dafs diese Bewegung des Eiweifses abnimmt mit der Gerinnung der äufseren, der Metallkugeloberfläche anliegenden Schichten und der Zunahme der Zähigkeit, die der Gerinnung vorausgeht. Aber auffallend bleibt der Temperaturabfall bei der Gerinnung in dem Zentrum des Eies. Ich dachte, dafs zum Teil die Entwicklung von Gasen, die ich manchmal beobachtet habe, einen Einflufs ausübe.

Wenn man Hühnereiweifs erwärmt, so wird es für ein kurzes Temperaturintervall dünnflüssiger. Dann verliert sich diese Eigenschaft und zwischen 50—60° beginnt schon die partielle Gerinnung, die dann immer weiter fortschreitet. Achtet man genauer auf die Vorgänge, so findet man manchmal eine mehr oder minder starke Volumvermehrung, eine Blähung der Masse, und unverkennbar das Auftreten von Luftbläschen oder Flüssigkeitsbläschen in der Masse. Es richtet sich dies aber, wie ich finde, nach der Natur der Eier, indem frische Eier diese Tendenz zur Blähung nicht besitzen, wohl aber die alte Ware.

Erhitzt man Hühnereiweifs langsam und ohne Blasenbildung, so kommt keine Volumzunahme zustande. Ich verwendete Eiweifs von 1042,1 sp. Gew. und brachte etwas davon in ein

Pyknometer, und liefs es dann durch Erwärmen im warmen Wasserbade gerinnen, wobei es etwas an Wasser verlor.

Frisch . .	17,476 g	= 16,769 ccm
geronnen .	17,452 »	— 0,025 »
	— 0,024 g	= 16,744 ccm.

Das Pyknometer nahm noch 5,092 ccm Wasser auf, nachdem das Eiweifs geronnen und wieder abgekühlt war. Der ganze Kubikinhalt war

	21,878 ccm
ab	5,092 »
	16,786 ccm.

Das Eiweifs müfste also nach dem Erhitzen diesen Raum eingenommen haben, es mafs vor dem Erhitzen

	16,769 ccm
Ausdehnung	0,017 ccm = + 0,1 %.

Hat man aber alte Eier und erhitzt auf höhern Grad als zur eigentlichen Koagulation nötig ist, so kann die Volumzunahme in der Wärme 21 — 23 % ausmachen. Schichtet man Öl über das Eiweifs, so zeigen sich deutlich die aufsteigenden Gasbläschen, und zwar sind sie, wie man beim Evakuieren unter der Luftpumpe sieht, in der ganzen Masse verteilt. Nach dem Abkühlen sinkt die Eiweifsmasse in sich zusammen, aber nicht mehr ganz.

In solchen Fällen konnte etwas Wärme durch die Verflüchtigung von Gasen verloren gehen. Die Gasentwicklung beim Erhitzen mancher Nahrungsmittel habe ich schon vor langer Zeit näher untersuchen lassen mit dem Resultate, dafs unter allen Umständen dabei CO_2 auftritt[1]), daneben manchmal SH_2 und seltener Merkaptan.

Die Eier entwickeln, auf 500 g frisches Material gerechnet,

0,149 g = 0,298 g pro Kilo an CO_2,

oder in ccm gerechnet 149 ccm » »

14,9 pro 100 g Substanz.

1) Archiv f. Hygiene, Bd. XIX, S. 133.

Denkt man sich die Gasmasse auch noch bei Siedetemperatur ausgedehnt, so reicht sie hin, die beobachteten Erscheinungen zu erklären.

Diese Gasentwicklung erfordert selbstverständlich eine gewisse Wärmemenge, die zunächst der Umgebung entnommen werden mufs.

Den eigentlichen Vorgang der CO_2-Abspaltung kennen wir nicht, und es läfst sich daher auch nur approximativ schätzen, welche Wärmemenge etwa durch den Akt des Entstehens der genannten CO_2-Mengen gebunden wird. Die Kugel war gefüllt mit 372 g Eiweifs. Die absolute Gröfse der CO_2-Bildung kann demnach 0,108 g betragen haben ($372 \cdot \frac{0,149}{500} = 0,108$ g). Durch den einfachen Übergang von flüssiger zu gasförmiger CO_2 wird pro Molekül 5600 g-Kal. frei = 127 Kal. pro 1 g CO_2 und 13,7 g-Kal. für die Füllung meiner Kugel, eine Menge, die gegenüber dem Wärmestrom von etwa 23 840 g-Kal., welche zur Erwärmung der ganzen Masse nötig waren, verschwindend ist. Wenn die Zersetzung etwa so erfolgt, wie durch Spaltung einer salzartigen Verbindung, z. B. $2\,NaHCO_3 = Na_2CO_3 + H_2O$ (flüssig) $+ CO_2$ (Gas), dann sind 19 960 g-Kal. notwendig, die Reaktion zu vollenden = 451 pro 1 g CO_2 = 48,7 g-Kal. pro 0,108 g CO_2.

Manchmal mögen die genannten Erscheinungen der Gasbildung gewifs an dem Wärmegang beteiligt sein. In meinem Experimente kann dies aber nicht in nennenswertem Grade geschehen sein. Der Beweis liegt noch, abgesehen von vorstehender Rechnung, im folgenden.

Um die Möglichkeit der Entwicklung von Gasblasen zu hemmen, setzte ich dem Eiweifs (372 ccm) 3 ccm 28 proz. Kalilauge zu, was mehr als ausreichend ist, Kohlensäuremengen, wie sie hierbei entstehen könnten, zu binden. An den Zahlen hat diese Versuchsänderung (s. Tab. VIII) so gut wie nichts geändert. Das Minimum liegt an derselben Stelle (60—65°) wie in dem Mittel der Tabelle S. 258, im übrigen erhielt ich fast bis zur fünften Dezimale dasselbe Resultat.

Tabelle VIII.

Eiweifs + 3 ccm konz. Kalilauge.

T—t	Frisches Eiweifs	Das vorige nochmals erwärmt
71	0,00173	0,00017
66	0,00178	0,00023
61	0,00123	0,00024
56	0,00135	0,00027
51	0,00099	0,00028
46	0,00031	0,00029
41	0,00010	0,00030
36	0,00021	0,00034
31	0,00023	0,00034
26	0,00028	0,00037
21	0,00027	0,00030
16	0,00029	0,00034
11	0,00028	0,00035
6	—	—

Das Eiweifs war geronnen[1]), so dafs sich eine nochmalige Erwärmung ausführen liefs. In dieser Reihe mit geronnenem Eiweifs fehlt das anfänglich rasche Steigen der Wärme, wie dies auch früher entgegengetreten war. Die Übereinstimmung der Experimente ist eine ganz vorzügliche; das Resultat beweist, dafs die Beweglichkeit des Eiweifses der Hauptgrund für den eigenartigen ersten Erwärmungsgang des rohen Eiweifses ist. Wenn weiter, wie bewiesen, die Wärme durch Strömung im Eiweifs verteilt wird, so ist das Temperaturgefälle, in den Radien der Kugel betrachtet, offenbar ein ganz anderes, als wenn sich die Wärme wie im geronnenen Eiweifs in einem festen Körper ausbreiten mufs. Von dem Moment ab, in welchem der Eiweifsstrom durch Koagulation zur Ruhe kommt, mufs sich die Wärmeverteilung den neuen Verhältnissen anpassen. Die Zeit der Gerinnung läfst sich aber für das Innere der Kugel nachweisen. Solange Flüssigkeit zirkuliert, sind etwa alle Teile derselben von ähnlicher Temperatur; wenn in einem Momente dieser Strom

1) Das Eiweifs war absolut gleichmäfsig fest geronnen, undurchsichtig und ohne die kleinste Luftblase.

gehemmt wird, dann beginnt die starke Verlangsamung der Wärmebewegung, Vorgänge, die sich in den Erwärmungszahlen für das Eiweifs in der Tabelle ganz charakteristisch ausprägen.

Das Absinken unter die spätere wieder sich steigernde Erwärmungsgeschwindigkeit, also ein förmlicher Stillstand in der Wärmebewegung bei $T - t = 41^0$, drängt aber doch den Gedanken auf, es möchten mit der Periode des Gerinnens des Eiweifses noch besondere Wärmeprozesse verknüpft sein.

V.

Die Depression der Wärmeströmung ist bei 60° so konstant ausgesprochen, dafs wir für diesen Punkt nochmals versuchen müssen eine Erklärung zu geben. Nachdem eine Reihe von Hilfsursachen als zweifellos nebensächlich erwiesen worden sind, wollen wir den Koagulationsvorgängen, den Änderungen der Struktur Aufmerksamkeit schenken. Ich begebe mich dabei allerdings auf ein sehr schwieriges, manchem Zweifel unterworfenes Gebiet.

Die Gerinnungsperiode scheint mit einem Verbrauch an Wärme einherzugehen.

Über die Vorgänge bei der Eiweifsgerinnung ist bisher nicht viel bekannt geworden. Man kann es wohl als eine der landläufigsten Annahmen ansehen, dafs bei der Gerinnung, d. h. dem Ausscheiden eines festen Körpers an Stelle der vorherigen Wasserlöslichkeit Wärme frei wird. Aber es wäre dies doch ein voreiliger Schlufs. Wir wollen als hierher gehörig die Frage der Quellung etwas näher betrachten.

Wir haben zu berücksichtigen, dafs alle hier in Frage kommenden gerinnungsfähigen Körper solche sind, deren Natur weniger einer Lösung als einer hochgradigen Quellung am zugänglichsten ist, und welche auch zweifellos in gequollenem Zustande in der Natur vorkommen.

Bei der Quellung und Imbibition werden bedeutende Wärmemengen frei, Eiweifs und Muskelsubstanz sind quellfähige Körper[1]),

---

1) S. auch Rubner, Gesetze des Energieverbrauchs, S. 28.

freilich exakt gemessen sind diese Wärmegröfsen noch nicht, aber genügende Anhaltspunkte liegen vor.

Wird die Quellung rückgängig, d. h. schrumpft der Körper wieder auf die alte Gröfse, so mufs eine äquivalente Wärmemenge für die innere Arbeit verbraucht werden. Der entsprechende Versuch wäre die Rückführung des Eiweifses vom gequollenen Zustand in den lufttrockenen.

Ist die Gerinnung aber überhaupt gleich der Rückkehr zu zu dem getrockneten Zustand? Räumlich kann es der Fall sein. Ein Eiweifsgerinnsel kann einen ebenso kleinen Raum einnehmen wie das getrocknete Eiweifs. Aber sie weisen doch wesentliche Unterschiede auf. Man nimmt an, dafs koaguliertes Eiweifs und das getrocknete optisch verschieden seien, denn ersteres ist weifs-undurchsichtig, letzteres bernsteingelb-durchscheinend. Aber diese Annahme ist gar nicht einmal richtig. Geronnenes und getrocknetes Eiweifs können optisch ganz die gleichen äufseren Erscheinungen zeigen, wie ich zuerst nachgewiesen habe.[1]) Wenn man die Koagulation von Eiweifs im Dampf an getrocknetem Eiweifs vornimmt, bleibt es durchsichtig wie normales Eiweifs.

Geronnenes und getrocknetes Eiweifs unterscheiden sich nur durch die Quellbarkeit des letzteren und die völlige Wasserunlöslichkeit des ersteren. Die Anziehungskraft für Wasser wird durch die Hitze verändert oder genommen.

Da Eiweifs im geronnenen Zustande fest zusammenhängt, so mufs das rohe Gefüge ein Maschennetz sein mit einer gewissen Starrheit der Mizellverbände und systematischen Verbindung derselben untereinander. Zu dieser Koagulation gehört, wie ich gezeigt habe, wenig Wasser, nur so viel, als aus einer noch nicht einmal mit Wasserdampf gesättigten Atmosphäre angezogen werden kann.

Die Koagulation besteht danach sehr wahrscheinlich in einem Festwerden, wobei sehr wenig Wasser fixiert zu werden braucht und in dem Ausstofsen des übrigen Wassers, was unter Umständen in sehr sichtbarer Weise geschieht. Gerinnt Eiweifs,

1) Hygien. Rundschau, Bd. IX, a. a. O.

so findet sämtliches Wasser seinen Platz in dem Maschengefüge. Verdünnt man mit Wasser, so kommt ein Punkt, von dem ab die Eiweifsverbände das Wasser nicht umspannen können und voneinander sich losreifsen und dann in Flocken umherschwimmen. Eine gewisse innere Zugkraft des gerinnenden Eiweifses kann vielleicht allgemein angenommen werden und braucht nicht, wie L. Herrmann meint, nur auf das in Fasern geordnete Eiweifs beschränkt zu sein.

Auch aus anderen Beobachtungen folgt, dafs zur Gerinnung dieselbe Wassermenge wie zur Quellung offenbar nicht notwendig ist, ein Teil des Wassers kann sogar abgestofsen werden wie der Muskel beweist und auch andere Organe zeigen. Eine namhafte Menge von Wasser tritt aus. Nehmen wir für frisches Fleisch 3,4 N bei 77% Wasser, so trifft auf 1 N 22,6 Teile Wasser; in einem gekochten Fleisch (mit 41,7% Trockensubstanz zu 15,0% N) auf 6,25 dagegen nur 58,3 Wasser oder auf 1 N 9,32, im geronnenen Fleisch also nur 44% von der Wassermenge, die zur frischen Muskelsubstanz nötig ist.

Ich fasse also die Gerinnung etwa als eine Umkehr der Quellung auf; von diesem Gesichtspunkte ausgehend müfste Gerinnung mit Wärmeverbrauch einhergehen.

Da beide Vorgänge noch wenig messend verfolgt sind, will ich versuchen, zahlenmäfsige Angaben zu erhalten.

Am genauesten ist die Quellung für das Stärkemehl untersucht; man fand, dafs, wenn 1 g sich mit Wasser benetzt, 23,6 g-Kal. frei werden, eine sehr kleine, aber immerhin doch beachtenswerte Gröfse. Viel mehr läfst sich zurzeit über diese Vorgänge kaum sagen. Messungen sind sehr schwierig, weil es sich bei den »Quellungen« meist um gar keine einfachen Prozesse handelt. Man kann mit Laminaria zwar zeigen, dafs bei der Quellung Wärme gebunden wird, aber nur, wenn die Laminaria durch Auswaschen von den Salzen befreit ist, weil sonst die negative Lösungswärme der Salze ganz die Wärmeerzeugung der Quellung deckt und aufbraucht.[1])

1) Pfeffer, Pflanzenphysiol, I, S. 26, 1881.

Experimente über die Quellung leiden alle an grofsen Mängeln, weil die Langsamkeit des Verlaufs dieses Prozesses bei der Kleinheit der Wärmemengen grofse Unsicherheiten mit sich bringt.[1])

Eine Reaktion, die Umwandlung von Eiweifs in Alkalialbuminat, ist ein Vorstadium der Lösung und offenbar eine Quellung. Das in dem Eiweifs vorhandene Wasser wird alles aufgesaugt und die Masse geradezu klebrig und widerstandsfähig.

In ein feines (unten näher angegebenes) Kalorimeter brachte ich Eiweifs (100 ccm) und daneben in einem Reagensrohr 10 ccm einer 28,57 proz. Kalilauge; in diesem Rohr wie nebenbei im Eiweifs steckte ein Thermometer (0,001° ablesbar) und aufserdem war ein Mischer vorhanden. Ich wartete den Temperaturausgleich ab, zertrümmerte das Gläschen mit Kali durch den Stofs mittels des Thermometers. Vorversuche ergaben, dafs 5 ccm Kali nicht genügend waren, alles Eiweifs in Alkalialbuminat zu verwandeln, wohl aber 10 ccm.

Aufserdem wurde die Wärme gemessen, welche je 5 und je 10 ccm Kalilauge obiger Konzentration mit Wasser verdünnt liefern.

5 ccm Kalilauge lieferten dabei 11,55 g-Kal., 10 ccm 25,30 g-Kal.

100 ccm Eiweifs + 10 ccm Kalilauge 77,72 g-Kal. } 76,56
75,40

Der Versuch hat zu beachten, dafs die Kalilauge, auch wenn sie 1—2 proz. ist, Kohlensäure anzieht und sich stetig erwärmt!

Auf Eiweifs trifft also Wärmeentwicklung

76,56
— 25,30
51,26 g-Kal.

oder für 1 g Trockensubstanz = 3,93 g-Kal. Ich glaube, man wird den ganzen Vorgang als Quellung auffassen dürfen. Freilich ist im Ei schon ohnedies ein Teil des Wassers mit Eiweifs verbunden. Wieviel dies ist, weifs man leider nicht, bei Kalilaugezugabe wird nur ein Teil des Wassers anderweitig gebunden.

1) Ich habe mit Eiweifs von Hühnern niemals genügende, d. h. befriedigende Resultate erhalten.

Leider gibt es keine Methode, die Menge des freien Wassers von der des gebundenen zu unterscheiden.

Die hier entwickelte Menge von Wärme ist nicht bedeutend, müfste sich aber erhöhen, wenn man die Wärmeentwicklung für die Auflösung von 13 g Eiweifs : 100 Flüssigkeit hinzuaddierte. Gerade die ersten Anteile der Wasserbindung sind übrigens die stärkeren Wärmequellen, wie Nägeli zuerst an der Stärke bei Benetzung nachgewiesen hat. Für Gelatine finde ich eine Angabe bei E. Wiedemann und Lüdeking[1]). 1 g Gelatine, bei gewöhnlicher Temperatur quellend, entwickelt 5,7 g-Kal. Das nachherige Lösen der Gelatine in mehr Wasser bindet 3,7 g-Kal. Als 100 g lufttrockenes Hühnereiweifs in 100 Teilen Wasser quollen, erhielt ich nicht mehr als 196 g-Kal. = rund 2 g-Kal. pro 1 g Substanz. Die Quellung war aber ersichtlich keine vollkommene.

Den reziproken Vorgang der Quellung, die Eiweifsausscheidung selbst in ihrer Wärmetönung zu verfolgen, ist viel schwieriger und mir auch nur unter besonderen Verhältnissen geglückt.

Ich habe eine ganze Reihe von Versuchen angestellt, um über die Wärmebildung beim Ausfällen von Eiweifskörpern ins Klare zu kommen. Bei Experimenten über die Milchsäuregärung habe ich gefunden, dafs der Akt der Milchgerinnung anscheinend mit einer starken Wärmebildung verknüpft ist. Als die eigentliche Ursache dieses Vorgangs zeigte sich die Milchsäurebildung, während die aus dem Stoffumsatz der Bakterien herrührende Wärme nur gering ist. Die Milchsäure fällt das Kasein, die Wärmeentwicklung stammt aber nicht aus der Eiweifsfällung, sondern wie direkt darauf gerichtete Experimente mir ergaben, aus der Basenverdrängung durch die Milchsäure. Das Unlöslichwerden des Kaseins an sich kann mit einer Wärmeentwicklung nicht verbunden gewesen sein.

Noch einfachere Beweise hierfür zeigten sich bei der Labgerinnung; wenn man diese auch in grofsen Milchmengen

1) Poggendorffs Annalen, XXV, N. F., S. 147, 1885.

einleitet, kann man von einer Wärmezunahme nicht das Geringste nachweisen.

Mögen nun auch Milchgerinnung und Labfällung in ihren einzelnen inneren Vorgängen von dem Unlöslichwerden des Eiweifses in der Wärme verschieden sein, so ist doch in höchstem Mafse unwahrscheinlich, dafs prinzipielle Unterschiede vorliegen, dagegen wahrscheinlich, dafs nur quantitative Differenzen gegeben sind.

Ich habe noch die Fällung von Hühnereiweifs mit Gerbsäure untersucht, dabei war von irgendwelcher Wärmetönung nichts zu finden; entweder ist der Prozefs überhaupt ein eigenartiger oder es ist die Wärmebindung der Ausfüllung gerade durch die Bindung der Gerbsäure und dabei frei werdende Wärme gedeckt worden.

Ich habe die Wärme verglichen, welche beim Mischen von Alkohol und Wasser sowie von Alkohol und Eiweifs entsteht, zum Zwecke der Feststellung, ob mit der Ausscheidung des Eiweifses eine Wärmebindung einhergeht.

Das Ostwaldsche Mischungskalorimeter wurde einmal beschickt mit 13 g trockenem Hühnereiweifs + 100 ccm 96 proz. Alkohol, und das zweite Gefäfs mit 85 ccm[1]) Wasser. In einem gegebenen Moment beide gemischt. (Vers. A.)

Der Gegenversuch bestand in der Mischung von 100 ccm Hühnereiweifs frisch (= 13,0 g trocken) und 100 ccm Alkohol. (Versuche B.)

Erhalten wurde Zuwachs mit Korrektur + 5,93° A
und . . . . + 6,00°
= 5,96° im Mittel.
und für B ein Zuwachs von . . . . . . + 5,83°
5,65°
= 5,74° im Mittel.

Die Fällung des Eiweifses gab um 0,22° weniger Erwärmung.

1) Es war aus Irrtum statt 87 ccm Wasser nur 85 ccm genommen, der Alkoholgehalt der Mischung wird statt 46,4 dann 46,6, was keine weitere Bedeutung für die Versuche hat.

Für den Wasserwert der Füllung des Kalorimeters kann man berechnen

160,8 [1]) g Wasser
wozu . . 6,6 » für Eiweifs (13 · 0,56 ·)
12,4 » (Kalorimeter, Thermometer + Mischer 10,4).

179,8 g im ganzen · 0,22
= 39,5 g-Kal.

für die Koagulation von 13 g Eiweifs = 3,0 g-Kal. pro 1 g trockenes Eiweifs.

100 g Wasser, mit 80,6 g (= 100 ccm) 96 proz. Alkohol gemischt, entwickeln im Kalorimeter

7,32°
7,15°

= 7,23° Wärme.

Der Wasserwert des Gemenges [2])

174,3
+ 12,4 für Thermometer etc.

186,7

also . . . 186,7 · 7,23 = 1349,8 g-Kal.
pro 1 g Mischung . . = 7,442 g-Kal.

Für eine Mischung von Wasser und Alkohol, wobei 45% Alkohol entsteht, wird in der Literatur für 5 g Mischung die Wärmeentwicklung zu 38,81 g-Kal. angegeben. (Naumann, l. c. S. 34 f.) Hier fände ich bei 43% Alkohol für 5 g 37,3 g-Kal., demnach fast ebensoviel. Da nur eine relative Messung gemacht werden sollte, brauche ich nicht weiter auf die Sache einzugehen.

Für die Ausfällung von 1 g Eiweifs (trocken) wurden sonach 3,0 g-Kal. gebunden (wahrscheinlich ein Weniges mehr), also eine nur kleine Menge, auch im Verhältnis zu der immerhin nicht unbeträchtlichen Quellungswärme dieser Stoffe.

---

1) Mischung = 87 Wasser, 80,6 Alkohol (g) } Gehalt 46,4% der Mischung, spez. Wärme 0,96.

2) 100 Wasser, 80,6 Alkohol } % Gehalt des Gemisches, 43,0 spez. Wärme (siehe Naumann, Thermoch., S. 281), spez. Wärme 0,966.

Die Reaktion zwischen Alkohol und Eiweifs ist natürlich keine einfache, denn es ist nicht nur Eiweifs gefällt, sondern auch etwas an Salzen, und möglicherweise sind auch Stoffe, die halb gelöst waren, in Lösung übergetreten. Wir wissen auch nicht, ob die Alkoholfällung identisch mit der Hitzefällung ist. Nur die äufsere Erscheinung ist vielleicht die gleiche.

Das wichtigste Bedenken besteht darin, dafs man zweifellos nicht alles Wasser vom Eiweifs losreifsen kann. Nicht einmal, wenn mit der zehnfachen Menge des angewandten Eiweifses an Alkohol gefällt wird, ist man sicher, sofort ein völlig koaguliertes, wasserunlösliches Eiweifs zu erhalten. Der vorliegende Wert kann also nur ein Minimalwert sein. Ich glaube, man hat die Berechtigung die Wärmebindung bei der Gerinnung wesentlich höher zu nehmen.

Die gefundenen Werte für die Ausfällung sind klein. Wenn man sich aber vorstellt, dafs für 1 g Eiweifs 3,0 g-Kal. geliefert und bei starker Quellung, wie beim Alkalialbumin, ca. 3,9 abgegeben werden, also beim Rückgängigwerden der Reaktion wieder gebunden werden, dann kämen an $3 + 3{,}9 = 6{,}9$ Kal. pro 1 g Eiweifs als mögliche Wärmeaufnahme in Betracht, ein Wert, der immerhin periodenweise, z. B. bei bestimmter Temperatur, den Verlauf des Erwärmungsganges merkbar beeinflussen könnte.

Für den Akt der Wärmebindung bei der Gerinnung bzw. der Entquellung kann zum Verständnis noch die Verschiedenartigkeit des Widerstandes, der sich der Zusammenziehung entgegenstellt, mit in Frage kommen, auf den wir weiter unten noch eingehen.

Was die Eigenart der Erwärmung von Fleischstücken ausmacht, läfst sich jetzt leicht durch den Vergleich mit dem Eiweifs dartun.

(Siehe Tabelle IX auf S. 271.)

Fleischstücke zeigen für $\frac{\lg t_1 - \lg t_2}{z}$ steigende Werte, besonders in dem letzten Zeitintervall. Die Werte nehmen schon von 70° Wärme rascher zu. Im rohen Hühnereiweifs bedingen die Flüssigkeitsströmungen einen zehnmal so grofsen Wärmestrom

wie beim Fleisch, kommen dann zur Ruhe. Der Wärmegang strebt von 70° ab ($T - t = 50$) einheitlicher Erwärmung zu. Das geronnene Eiweifs hat einige Ähnlichkeit mit dem Fleisch, jedoch sind bei letzterem die Erwärmungsverhältnisse nach einem Vorstadium des Anstrebens eines Gleichgewichtszustandes nicht gleichartig.

Tabelle IX.

Werte für $\frac{\lg t_1 - t_2}{\text{Sek.}}$.

$T-t$	Fleisch 4 cm $^1/_2$ Seitenlänge	Eiweifs roh $4{,}4 = r$	Eiweifs gekocht $4{,}4 = r$
70	0,00018	0,00173	0,00022
60	0,00016	0,00123	0,00025
50	0,00021	0,00099	0,00030
40	0,00021	0,00010	0,00029
30	0,00028	0,00023	0,00036
20	0,00026	0,00027	0,00036
10	0,00083	0,00028	0,00028
0	—	—	—

Wenn ein Grund für das Ansteigen der Erwärmungswerte frischer Fleischstücke in der allmählichen Änderung des Volums liegt, so läfst sich dieses auch im Experiment zur Anschauung bringen.

Ich stellte Fleischbrei her und mengte dazu etwa 10 ccm Hühnereiweifs, füllte die sonst benutzte Messingkugel und evakuierte mehrmals, um dichten Schlufs der Fleischmasse zu erhalten. Das Eiweifs hat die Aufgabe, sich mit dem Fleischsaft zu mischen und gemeinsam zu koagulieren. Es konnte dann keine Trennung zwischen Fleisch und Fleischextrakt, wie es sonst unvermeidlich ist, eintreten. Der Erfolg war ganz tadellos. Nach dem Erhitzen stellt die Fleischmasse, zerteilt, ein trockenes, pulveriges Material dar. Einmal wurde das Fleisch frisch erwärmt, dann ohne etwas zu ändern, abkühlen gelassen und ein zweites Mal erhitzt.

Tabelle X.

Werte für $\frac{\lg t_1 - t_2}{z}$.

	Fleisch frisch 4 cm $^1/_2$ Seitenlänge Würfelform	Gehacktes Fleisch in der Kugel von 4,4 cm r	Das vorige Fleisch nochmals erhitzt	Gewichtsverlust nach Ferrati
71	0,00018	0,00012	0,00016	3,6 %
66	—	0,00020	0,00023	
65	0,00016	0,00023	0,00029	
56	—	0,00026	0,00031	7,21 »
51	0,00021	0,00026	0,00032	
46	—	0,00029	0,00034	15,8 »
41	0,00021	0,00029	0,00036	
36	—	0,00029	0,00038	10,6 »
31	0,00028	0,00034	0,00039	
26	—	0,00038	0,00035	8,3 »
21	0,00026	0,00038	0,00039	
16	—	0,00038	0,00039	1,7 »
11	0,00033	0,00040	0,00036	
6	—	—	—	

Das Fleisch, dessen Umfang sich nicht ändert, verhält sich also ganz anders als ein freies Stück. Die Erwärmungsgeschwindigkeit des Fleisches bei konstantem Volum strebt schnell höheren, aber bald gleichbleibenden Werten zu. Anfänglich etwa von 50—70° stehen diese Gröfsen nicht unwesentlich unter jenen von 70—90°. Das Absinken der Temperatur wie bei dem flüssigen Eiweifs bei 60° fehlt überhaupt.

Das Fleisch in Stücken zeigt einen viel unregelmäfsigeren Gang der Erwärmung, indem es mehr sprungweise in seiner Temperatur vorgeht und gerade dort innerhalb jener Temperaturgrade, wo das in der Metallkugel bei gleicher Oberfläche gehaltene Fleisch einen stationären Zustand schon genommen hat.

Die zweitmalige Erwärmung läfst den Wärmegang rascher werden, bei 50° werden bei der Erwärmungsgeschwindigkeit schon die Endwerte erreicht. In der Periode 50—70° stehen sie höher als die entsprechenden Zahlenwerte bei dem rohen Fleisch. Da hierbei weder die spezifische Wärme eine

Rolle spielen kann, wenn Masse und Umfang des zu erwärmenden Objekts dieselben sind, und das Leitungsvermögen sogar in dem Sinne einer besseren Leitung im rohen Fleisch zu bewerten ist, auch Strömungen keine Rolle spielen, so bleibt nur die Annahme von Zustandsänderungen, bei welchen Wärme verbraucht wird.

Wir kommen also zu dem Schlufs, dafs die Hauptursache des irregulären Ganges der Fleischerwärmung in der Kontraktion der Zellen zu suchen ist, die in zweierlei Weise von Wichtigkeit ist. Einmal als rückläufiger Akt der Quellung, zweitens gewissermafsen durch die Organisation als Fleisch oder Eiweifsfaser verstärkt, als ein Akt des Auspressens grofser Flüssigkeitsmassen.

Wie wir schon mehrfach gezeigt haben, ist diese Kontraktion ein Vorgang von besonderer Merkwürdigkeit. Man hat die allergröfsten Schwierigkeiten, aus dem frischen Fleisch Saft auszupressen, nur unter sehr hohem Druck gelingt dies.

Was hier nur schwere Arbeit zu leisten vermag, macht die Erwärmung in einfachster Weise. Es ist aber unabweislich, dafs die für dieses Auspressen des Saftes entnommene Kraft keine andere Quelle als die einströmende Wärme haben kann, wodurch ein zeitweises Absinken und Mindern des Wärmestroms sich ausbilden mufs.

Da dieses Moment der Kontraktion eine sehr wechselnde Gröfse, durch die wechselnde Art des Widerstandes, der in einzelnen Stücken verschieden sein kann, darstellt, ergibt sich aus ihm ein an sich und im voraus unabschätzbarer Einflufs.

Die Kontraktion und das Auspressen von Wasser kann übrigens auch in Fällen geschehen, wo man solches nach aufsen hin nicht bemerkt, also z. B. bei dem gehackten Fleisch, wie es in der Messingkugel eingeschlossen war, nur dafs eben die Gesamtpressung nicht die hohen Werte wie in einem ganzen Fleischstück erreichen kann. Aber auch bei dem Eiereiweifs tritt der gleiche Vorgang in Tätigkeit, denn hier schiebt das sich kontrahierende Eiweifs das Wasser in die

Maschenräume. Die Kontraktionsfähigkeit des Eiweifses sieht man erst in der bei Verdünnung eintretenden Flockenbildung zutage treten.

Ein ähnliches, sich in kontrahierenden Strängen ausscheidendes Eiweifs stellt das Kasein dar; wenn man Milch im zugeschmolzenen Rohre auf Temperaturen über 100° erwärmt, so scheidet sich Kasein fest als ein sich mehr und mehr zusammenziehendes Gerinnsel ab.

Bei zweitmaliger Erwärmung kann diese gleiche Ursache der Kontraktion bei Eiweifsstoffen und dem Fleisch nochmals mitspielen, denn wie ich oben angab, kann bei Wiederholung der Erwärmung eine Volumverminderung auftreten. Die Zusammenstellung in nachfolgender Tabelle erläutert dies.

Tabelle XI.

Werte von $\frac{\lg \cdot t_1 - t_2}{\text{Sek.}}$.

$T-t$	Roh = 11 cm Seitenlänge	Dieselben Proben nochmals erhitzt
60	0,00016	0,00012
50	0,00015	0,00012
40	0,00014	0,00023
30	0,00046	0,00032
20	0,00050	0,00032
10	0,00044	0,00050
0	—	—

Die Geschwindigkeit des Erwärmens ist, so lange nur 40—50° im Innern erreicht werden, im gekochten Fleisch nicht rascher als im rohen, da aber das rohe Fleisch fast doppelt so grofsen Durchmesser hat, ist offenbar das Erwärmungsvermögen gekochten Fleisches viel kleiner als das von rohem Fleisch, wie ja auch die direkten Messungen ergeben haben.

Rohes Fleisch erwärmt sich trotz ungleicher Dicke, namentlich wenn es die Temperatur 70° im Innern einmal erreicht hat, viel schneller als gekochtes Fleisch.

Im frischen Fleisch ist das Temperaturgefälle natürlich von der Oberfläche zum Kern ein anderes als im gekochten. Im ersten

1) S. auch Nothwang, Archiv f. Hygiene, Bd. XVIII, S. 87.

sind die äufseren Schichten von Anfang an schon sehr warm; beginnt die Kontraktion, so wird der leicht bewegliche Saft des Kerns den nachdringenden Schichten weichen müssen und prefst sich auf geeigneten Spaltwegen weiter. Die Temperatur steigt mit der Kontraktion rascher als in dem bereits in der Kontraktionsfähigkeit erschöpften abgekochten Fleisch.

VI.

Ich habe durch die vorliegenden Untersuchungen gezeigt, wie ungemein schwierig und kompliziert ein für das tägliche Leben so einfach erscheinendes Problem, wie die Durchwärmung organisierter Substanzen ist; wir haben es dabei nicht mit gleichbleibenden, sondern mit zwar gesetzmäfsig, aber stets wechselnden, von der inneren Struktur abhängigen Eigenschaften zu tun.

Die Berechnung des Durchwärmungsaktes organisierter, namentlich eiweifsartiger Substanzen kann sich auf die Kenntnis einer auf üblichem Wege gefundenen Konstante für das Leitungsvermögen nicht stützen. Dagegen würde es möglich sein, aus dem Gang der Erwärmung der in einer Metallkugel eingeschlossenen Substanz einen mittleren Wert für k abzuleiten. Dazu mufs namentlich eine gute Fixation des Thermometers und eine solches mit kleiner Kugel gewählt werden.

Es bleibt noch die Frage zu untersuchen, ob wir die bei der Durchwärmung eines halbfesten, wärmekoagulablen Körpers in Betracht zu ziehenden Bedingungen so weit kennen, dafs wir uns ein zutreffendes Bild dieses Vorgangs auf dem Wege der Rechnung bilden können. Das vorliegende Material wird nur annähernd für unsere Betrachtungen als Unterlage dienen, weil damals bei den Untersuchungen alle Nebenumstände, auf welche bei solchen Experimenten zu achten wäre, noch nicht bekannt waren. Man würde sie jetzt, wenn ein Bedürfnis sich ergeben sollte, eine gröfsere Genauigkeit zu erzielen, leicht modifizieren können, weil die wesentlichen Gesichtspunkte klar liegen.

Wir haben gesehen, wie wechselnd die Bedingungen des Wärmedurchganges wegen des schwankenden Leitungsvermögens und der Kontraktion des Gewebes mit allen ihren sekundären

Konsequenzen — Verringerung der Wegstrecken, relativer Oberflächenvergröfserung — sind. Es würde aber praktischen Erwägungen gewifs nicht unwillkommen sein, eine Annäherung an die wahren Durchwärmungszeiten zu erhalten.

Die Seite 230 aufgestellte Formel lautet

$$t = \frac{R^2 \cdot \log \text{nat.} \frac{2(c-b)}{c-u} \varsigma \cdot C}{\pi^2 \cdot k}$$

k ist unbekannt und jedenfalls nicht ganz exakt abzuleiten. ςC wechselt aber innerhalb sehr bescheidener Grenzen, so dafs man hierfür einen mittleren Wert einsetzen kann. Dies als zulässig angenommen, liefse sich aus den Experimenten mit den Fleischstücken versuchen, einen mittleren Wert für k zu finden, da ja t in diesen Fällen direkt bestimmt ist.

$k = x$ würde sein:

$$x = \frac{R^2 + 2{,}3 \log. 160 \cdot 0{,}843}{\pi^2 \cdot t}$$

Die Temperatur der Umgebung war 100, die Anfangstemperatur etwa 20°.

Berechnet werden mufs zunächst R^2, ich nehme dafür — indem ich statt des Fleischwürfels die Kugel zugrunde lege — für den Anfangsstand R = die halbe Seitenlänge (A) und für den Endstand die Verkürzung der Längsfasern (B), weil hier das Vordringen der Wärme ausschlaggebend beeinflufst wird.

Für die 4 Fälle hat man dann:

Gröfse von A	R B	Mittel	Sekunden für die Erreichung v. 100°
3	+ 1,4	2,2	2652
4	+ 1,9	2,95	5700
5	+ 2,4	3,70	7540
5,5	+ 2,6	4,00	8172.

Die Lösung der Gleichung gibt für x (= k)

0,000838	0,000813
0,000700	0,000879.

Der zweite Wert bezieht sich auf nur drei Experimente, ist also unsicherer als die andern. Das Mittel aus allen ist 0,00081, eine Zahl, die höher ist als der Leitungswert für rohes Fleisch, was nicht wundernehmen kann, da ja der Wärmegang nicht von der Leitung allein, sondern der Art der Kontraktion, einer sehr variablen Gröfse, mit abhängig ist.

Somit würde die zu suchende Zeit

$$t = \frac{R^2 + 2{,}3 \cdot \lg. 2\,(c - b) \cdot 0{,}843}{0{,}00081 \cdot \pi^2}$$

Die Abweichungen werden von den wirklich zu messenden offenbar keine praktisch bedeutungsvollen sein, wenn man die bisherige absolute Unsicherheit aller Erkenntnis auf diesem Gebiete in Betracht zieht.

Man kann mit neuen, anzustellenden Versuchsreihen von gröfserer Zahl und namentlich wenn man auf die Untersuchung allzukleiner Stücke unter 10 cm Seitenlänge Verzicht leistet, sicherlich einen sehr weitgehenden Grad der Genauigkeit erzielen, vorausgesetzt, dafs man auch die Kontraktionsgröfsen einer direkten Messung unterzieht. Mir genügt es, den Weg gezeigt zu haben, wie man zur Lösung des Problems gelangt ist, das ja nicht nur für das eben hier behandelte Objekt, das Muskelfleisch, allein gilt.

Um darzutun, in welcher Weise sich bei den noch mehrfach etwas schwankenden Grundlagen Rechnung und Beobachtung deckt, möchte ich ein paar Fälle noch anfügen.

Als Beispiele seien die Versuche mit 11 cm und 6 cm grofsen Fleischstücken berechnet, natürlich bieten die letzteren eine erhebliche Unsicherheit. Ich leite die Werte weiter ab für 100°, 70°, 50° und erhalte für t:

	berechnet Sek.	beobachtet Sek.	Temperatur im Innern
Gröfse 11 cm	8550	8160	100°
	4070	4254	70°
	2250	2670	50°
Gröfse 6 cm	2580	2652	100°
	889	732	70°
	684	330 (?)[1]	50°

1) Diese Beobachtung gehorcht auch nicht dem Gesetze der Durchdringungszeit von dem Quadrate des Durchmessers. S. o. S. 247.

Die Übereinstimmung ist nicht unbefriedigend, wenn man in Erwägung zieht, dafs es sich doch um recht verwickelte Verhältnisse handelt, nur die Werte der letzten Zeile differieren erheblich, was vielleicht in der frühzeitigen stärkeren Zusammensetzung so kleiner Fleischstücke seine Erklärung findet.

Für einige Angaben über die Erwärmung von Fleischproben auf 52°, die ich der Literatur entnehme, habe ich auch nach meiner Rechnungsweise die zu erwartenden Temperaturen aufgesucht und erhalten:

	beobachtet	berechnet
	Zeit in Sekunden	
für 4 Kilo schwere Stücke	8220	8670
5 »	11600	12960
7 »	15060	14520
8 »	22600	15290.

Die Kerntemperaturen sind mit Thermometer gemessen worden, also mit einigen Fehlern behaftet. Die Abweichungen zwischen Rechnung und Messung sind nicht grofs, bis auf die letzte Zeile, wo es sich offenbar bei der direkten Beobachtung wohl um einen technischen Fehler gehandelt haben mufs.

In vorstehenden Untersuchungen habe ich dartun können, dafs die Erwärmung von porösen, nichtporösen, festen, halbfesten, konstant und wechselnd zusammengesetzten Objekten im einzelnen nicht schematisch zu behandeln ist, dafs wir die nötigen Voraussetzungen für ein Verständnis dieses Prozesses bislang nicht besessen haben, aber nunmehr in der Lage sind, diese auch für praktische Aufgaben wichtige Prozesse genauer zu übersehen. Nicht rein physikalische Erscheinungen, sondern physiologische Vorgänge kommen in Betracht und ändern fortwährend die Versuchsbedingungen und erschweren dadurch die experimentelle Verfolgung.

Über den Mäusetyphusbazillus und seine Verwandten*).

Von

Dr. **Richard Trommsdorff,**

Assistenten des Institutes.

(Aus dem Hygienischen Institute der Universität München.)

In einer zuerst 1903 dem Internationalen Hygienekongreſs zu Brüssel übermittelten Veröffentlichung[1]) berichtete ich über höchst interessante Darmerkrankungen bei einer Anzahl von Leuten, die mit der Verteilung von Mäusetyphuskulturen zu tun hatten, sowie bei einzelnen Personen ihrer Umgebung. Es handelte sich klinisch um das Bild der sog. Cholera nostras: Erbrechen und heftige Durchfälle. Die Erkrankungen waren meist leichter Natur, nur einzelne mittelschwere Fälle mit einem Todesfall.

Ich erhielt damals die Stuhlgänge zweier der Erkrankten und es gelang, aus beiden Bakterien zu züchten, die nach ihrem Gesamtverhalten als völlig übereinstimmend mit Löfflerschen Mäusetyphusbazillen bezeichnet werden muſsten. Und zwar nicht nur wegen ihrer morphologischen, biologischen und typischen pathogenen Eigenschaften bei Verfütterung an Mäuse, sondern vor allem auch auf Grund von Agglutinationsversuchen. Es agglutinierten:

1. von Meerschweinchen durch Injektion mit den gezüchteten Bazillen gewonnene Sera echte Mäusetyphusbazillen;

*) Nach einem Vortrag, gehalten auf der Naturforscherversammlung zu Meran (Sektion Hygiene etc.) am 25. September 1905.

2. wurden die fraglichen Bakterien durch von Herrn Geheimrat Löffler mir gütigst überlassenen Mäusetyphusserum in denselben Verdünnungen wie der zur Herstellung dieses Serums verwandte Stamm agglutiniert.

Ferner wurde das Blutserum der Erkrankten einige Wochen nach Ablauf der Erkrankungen auf agglutinierende Eigenschaften gegenüber Mäusetyphusbazillen untersucht. Es fand sich in 60% der Fälle eine positive, zum Teil starke Reaktion, während der Ausfall der Proben bei fünf gesunden Personen — als Kontrolle — durchaus negativ war.

Unter Berücksichtigung der übrigen Umstände konnte damals aus den Untersuchungsergebnissen ein Schlufs auf unbedingte Pathogenität des Mäusetyphusbazillus für den Menschen nicht gezogen werden. Immerhin aber war die Tatsache, dafs sich der Mäusetyphusbazillus im Darm des Menschen anzusiedeln und üppig zu vermehren vermochte, festgestellt, und man mufste jedenfalls für die Zukunft zur Vorsicht und Überwachung bei Verwendung von Mäusetyphusbazillen bei der Mäusevertilgung auffordern.

In der Diskussion zu dieser Mitteilung bemerkte Herr Geheimrat Löffler u. a., dafs auch ihm einige wenige Male über angebliche leichte Darmstörungen bei Personen berichtet worden sei, die mit dem Legen von Mäusetyphusbazillen zu tun gehabt hätten. Bakteriologische Untersuchungen sind jedoch in den betreffenden Fällen nicht angestellt worden.

Fast zur gleichen Zeit, einige Wochen nach dem Brüsseler Kongrefs, doch ohne Kenntnis meiner dortigen Mitteilung, berichtete dann Prof. Bonhoff[2]) aus Marburg auf der Kasseler Naturforscherversammlung von vergleichenden experimentellen Untersuchungen an dem Löfflerschen Mäusetyphusbazillus und dem Paratyphusbazillus des Typus B, die ihm die völlige Identität dieser beiden Bakterienarten bei Prüfung ihres morphologischen, biologischen und tierpathogenen Verhaltens, sowie bei agglutinatorischen und spezifisch bakteriolytischen Serumversuchen (Pfeifferscher Versuch) ergeben hatten. Ausschliefslich auf Grund dieser Laboratoriumsversuche hatte

Bonhoff, falls seine Versuche von anderer Seite Bestätigung finden sollten, die Bekämpfung der Feldmausplage mit Löffler-schen Bazillen behördlicherseits zu verbieten gefordert.

Kurz darauf erschien eine Arbeit Trautmanns[3]), der im Anschlufs an den bakteriologischen Befund bei einer Fleischvergiftung in Düsseldorf eine grofse Zahl von Originalstämmen früherer Fleischvergiftungsbakterien (Bacterium enteritidis und seine Verwandten) sowie die Paratyphusbazillen vergleichend untersuchte. Es gelang ihm, diese morphologisch und biologisch sonst nicht voneinander zu unterscheidenden Arten auf Grund sorgfältig ausgeführter Agglutinationsversuche zu differenzieren. Er fafst die Fleischvergiftungs- und Paratyphusbazillen unter dem gemeinsamen Namen Bacillus paratyphosus zusammen und unterscheidet dann in dieser Gruppe fünf Untergruppen, die dadurch gekennzeichnet sind, dafs die Sera jeder der Untergruppen die Bakterien der anderen Gruppen nicht so stark als die ihrer eigenen, aber doch auch mehr oder minder stark agglutinieren.

Von diesen fünf Gruppen sind die beiden ersten den zuerst von Schottmüller differenzierten beiden Paratyphusbazillen-Typen entsprechend, die dritte hat den Bacillus enteritidis Gärtner zum Vertreter, die vierte ist einer von de Nobele (siehe weiter unten) aufgestellten Gruppe gleichwertig und als fünfte wird der Bacillus morbificans bovis von Basenau abgeschieden.

Zu einem im wesentlichen mit Bonhoffs Ergebnissen übereinstimmenden Resultat gelangte dann Schottmüller[4]). Er isolierte bei drei durchaus voneinander unabhängigen Fällen von Cholera nostras Reinkulturen ein und derselben Bakterienart, die sich völlig wie das Bakt. enteritidis verhielten, auch hinsichtlich der Hitzebeständigkeit der von ihnen gebildeten Toxine, auf welche Eigenschaft der Enteritidisbazillen Gärtner besonderes Gewicht legte.

Schottmüller fand ebenso wie Bonhoff weifse Mäuse bei Fütterung empfänglich für den Bac. enteritidis wie für den Bac. paratyphi des Typus B. Ich möchte gleich hier bemerken, dafs auch meine Versuche dies bestätigen. Es liegen somit jetzt von drei Seiten Erfahrungen vor, die Kurths Angaben widersprechen.

Aufserdem fand Schottmüller eine gleichhohe Agglutinationskraft des Serums von Kranken, aus deren Stuhl bzw. Blut Paratyphusbazillen des Typus B gezüchtet waren, gegenüber den Paratyphus- wie den Enteritidisbazillen.

Seine Ansichten fafst dann Schottmüller in sehr interessanten Erörterungen dahin zusammen, dafs er annimmt, der Bac. paratyphosus alkalifaciens, welchen Namen er für die seiner Ansicht nach identischen, bis dahin als Bac. paratyphi des Typus B und Bac. enteritidis bezeichneten Bakterien vorschlägt, »rufe beim Menschen zweierlei Krankheitsbilder hervor, entweder das der akuten Gastroenteritis (Intoxikation) oder das des Typhus (Infektion im engeren Sinne)«.

Bonhoff[5]) hat dann in Fortsetzung seiner früheren Versuche weitere vergleichende Untersuchungen der sog. coli-ähnlichen Bakterien unternommen. Er gelangte, im allgemeinen in Bestätigung seiner vorhin wiedergegebenen Ergebnisse, zu dem Schlufs, dafs der Mäusetyphusbazillus, der Bac. paratyphi des Typus B und auch der Bac. enteritidis weder durch biologische, Agglutinations- oder bakteriolytische Untersuchungsmethoden zu differenzieren seien.

Für eine völlige Identität der drei Arten entschlofs er sich jedoch nicht, sich auszusprechen, da sich ihm bei seinen letzten Versuchen gewisse Unterschiede der tierpathogenen Eigenschaften des Löfflerschen und des Gärtnerschen Bazillus, im Gegensatz zu seinen früheren in Kassel berichteten Versuchen, gezeigt hatten.

Falls diese Unterschiede in Zukunft als zu geringfügig für Aufstellung zweier Varietäten erscheinen sollten, gebühre seines Erachtens nach der dem Bac. paratyphi des Typus B nach dem Gesetz der Nomenklaturen zukommende Name Bac. enteritidis auch dem Löfflerschen Mäusetyphusbazillus.

Im übrigen verspricht er sich namentlich von einer Agglutinationsprüfung mit Blutserum von Kranken, bei denen Paratyphus des Typus B festgestellt ist, entscheidende Resultate über diese Identitätsfrage.

Auf Anregung und mit Unterstützung von Max Neifser ist nun weiter die besprochene Bakteriengruppe von Smidt[6]) untersucht worden. Er zog vor allem aufser den bisher genannten Bakterien noch den in seinen Kultureigenschaften mit diesen völlig übereinstimmenden Bazillus der Hogcholera, den Bac. cholerae suum oder nach Kruse Bac. suipestifer (Schweinepestbazillus) in das Bereich seiner Versuche, die ebenfalls wesentlich serodiagnostische waren.

Smidt kommt zu dem Resultat:

1. den Bac. enteritidis entschieden von dem Mäusetyphusbazillus zu trennen — eine gewisse Analogie der Ergebnisse Trautmanns, die jedoch zu denen Bonhoffs und Schottmüllers in direktem Widerspruch steht;
2. aber ergab sich Smidt eine völlige Übereinstimmung des Mäusetyphus, des Bac. paratyphi des Typus B. und des Bac. suipestifer.; nach ihm »lassen die gebräuchlichen Untersuchungsmethoden einschliefslich der Agglutinationsprüfung nur die Entscheidung zu, ob der betreffende Stamm überhaupt zu der grofsen und für die menschliche Pathologie nicht unwichtigen Gruppe der Hogcholera (Th. Smith) gehört.« — »Zu einer Namensänderung der beiden Paratyphusbazillen und des Mäusetyphusbazillus« sieht er jedoch solange keine Veranlassung vorliegen, »als nicht für die ganze Gruppe ein neuer Name geschaffen oder aber die Differenzierung der einzelnen Stämme untereinander ermöglicht wird.«

An Agglutinationsversuchen seien ferner noch diejenigen de Nobeles[7]) aus etwas älterer Zeit, sowie die von Drigalskis[8]) erwähnt. *)

*) Ferner sei hier auf eine gröfsere Zahl von Arbeiten hingewiesen, die sich speziell auf Fleischvergiftungsbakterien beziehen, über die van Ermengen in seiner Abhandlung »Über die pathogenen Bakterien der Fleischvergiftungen« im Handbuch von Kolle-Wassermann eingehend berichtet hat.

De Nobele schied eine grofse Anzahl von Fleischvergiftungsbakterien mittels hochwirksamen agglutinierenden Seris in zwei Hauptgruppen: Typus I: Bacillus enteritidis und Typus II: Bacillus Aerthryk.

v. Drigalski hat im Anschlufs an den bakteriologischen Befund einer durch Genufs von Pferdefleisch veranlafsten Vergiftung in Neunkirchen, bei einer Prüfung mit verschiedenen agglutinierenden Seris unserer Bakteriengruppe, nicht ganz eindeutige Resultate zur Differenzierung dieser erzielt. Immerhin konnte er die von ihm isolierten Stäbchen als sicher »vollständig identisch mit Gärtners Enteritidis-Bazillen und wahrscheinlich auch mit dem Stamme Aerthryk (trotz einer kulturellen Abweichung dieses in Maltoseagar), als diesen sehr nahestehend den Bazillus der Hogcholera und als dieser Bakteriengruppe verwandt den Typhoid-Bazillus (i. e. Paratyphusbazillus des Typus B) erweisen.

Obwohl die beiden zuletzt genannten Autoren zum grofsen Teil dieselben Bakterienstämme benutzten, weichen die Ergebnisse ihrer Untersuchungen, wie bereits v. Drigalski hervorhebt, erheblich voneinander ab. So erklärt v. Drigalski den Bac. enteritidis Gärtner und den Bac. breslaviensis (Kaensche) auf Grund seiner Agglutinationsversuche für »vollständig identisch.« De Nobele stellt dagegen auf Grund ebensolcher Versuche gerade diese beiden Bakterien als Vertreter zweier zu differenzierenden Gruppen auf. Auch nach Trautmann waren gerade diese beiden Bakterien agglutinativ entschieden zu trennen.

Überblicken wir die Resultate der verschiedenen Autoren, die sich bemühten, durch ihre Untersuchungen, speziell mittels Agglutinationsmethoden, Klarheit in die Gruppe des Mäusetyphusbazillus und seiner Verwandten zu bringen, so sehen wir, dafs wir leider nicht in der Lage sind, diese Resultate auch nur einigermafsen befriedigend zu vereinigen. Im Gegenteil: namhafte Autoren, an deren exaktem Arbeiten und einwandfreiem

Beobachten jedenfalls nicht zu zweifeln ist, sind zu teilweise völlig widersprechenden Ergebnissen gekommen.

Es hat nun die Mehrzahl der genannten Forscher meist nur mit einem oder wenigstens nur wenigen Stämmen der einzelnen verschiedenen Bakterienspezies gearbeitet: es waren trotzdem meist höchst umfangreiche Arbeiten.

Ich glaubte daher, wenn ich meinerseits an die Frage der Identität oder Nichtidentität der zur Diskussion stehenden Bakterien herantreten wollte, ich nur durch vergleichende agglutinatorische Untersuchungen möglichst vieler verschiedener Stämme derselben Arten vielleicht das erstrebte Ziel erreichen könnte.

So versuchte ich mir von folgenden Bakterien: Mäusetyphus, Enteritidis, Paratyphus B und Suipestifer eine gröfsere Anzahl verschiedener Stämme zu verschaffen und bin in dieser Beziehung den Herren Proff. Bonhoff, Dieudonné, Gärtner, Kitt und Max Neisser, die mir sämtlich auf mein Ersuchen eine oder mehrere Arten zur Verfügung stellten, zu grofsem Danke verpflichtet.

Aufserdem hatte ich eine Zahl Stämme der genannten Bakterien aus der Sammlung des Hygienischen Institutes zu München zur Verfügung, ferner die beiden von mir seinerzeit aus menschlichen Stuhlgängen gezüchteten Mäusetyphusbazillen (Pf. I und Pf. II), einige von Kràl bezogene Arten und einen Mäusetyphusstamm der Firma Schwarzlose in Berlin, die bekanntermafsen Mäusetyphuskulturen unter Aufsicht des Herrn Geheimrats Löffler verbreitet. Dazu kommt der Fleischvergifter Aerthryk und eine Psittacosis-Kultur aus dem Besitz des Herrn Prof. M. Neisser.

Sämtliche Bakterien zeigten in ihren morphologischen und biologischen Eigenschaften keine wesentlichen Unterschiede: coliähnliche, gram-negative Stäbchen mit mehr oder weniger lebhafter Eigenbewegung; Wachstum auf Gelatine, meist typhusähnlich zart, in einzelnen Fällen dicker, mehr coliartig: ähnliches Verhalten auf Kartoffeln; Bouillon stark getrübt und Häutchenbildung im Verlauf einiger Tage; keine

Indolbildung; Zersetzung des Traubenzuckers, aber nicht des Milchzuckers: daher keine Gerinnung der Milch — aber allmähliche Aufhellung durch Alkalibildung — und Bildung blauer Kolonien auf Conradi-Drigalski-Agar und farbloses Wachstum auf Agar nach Endo. Fluoreszenz von Neutralrot, endlich in Lackmusmolke (reichliche Einsaat!) anfangs meist geringe Säuerung, doch bald oder später auftretende geringe Alkalibildung.

Ich möchte hier darauf hinweisen, dafs, wie von den übrigen Autoren, auch meinerseits zunächst versucht wurde, in den morphologischen oder biologischen Eigenschaften der Bakterienarten durchgreifende Unterschiede zu finden. Das Ergebnis war aber negativ, und ich will daher auch die geringen, jedenfalls nicht bedeutungsvollen Differenzen der verschiedenen Arten hier nicht weiter erwähnen.

Ich habe nun meine Versuche damit begonnen, durch Injektion abgetöteter Agarkulturen agglutinierende Sera zu gewinnen. Dazu verwandte ich zum gröfsten Teile Meerschweinchen, aber auch einzelne Kaninchen. (Es ist dies in der Tabelle extra angegeben.) Zu erwähnen ist ein auffallend grofser Tierverlust trotz vorsichtigster Immunisierung; Beginn der Immunisierung mit teilweise sehr kleinen Dosen ($^1/_{10}$ Öse usw.). Das Ausgangsmaterial der ersten Agarkulturen waren stets isolierte Kolonien auf Gelatineplatten, so dafs ich mich des Materials von Reinkulturen versicherte (auch die biologischen Prüfungen waren von solchem Ausgangsmaterial aus vorgenommen). Die Abtötung erfolgte nach Aufschwemmung in Bouillon durch Erhitzung auf 56 bis 60° während ca. 1 bis 2 Stunden. Die Agglutinationsprüfung geschah nach der Pröscherschen Blockschälchen-Methode (2 Stunden bei 37°, makroskopisch), wobei in der Tabelle die $\pm$ (Grenz)-Werte eingeklammert sind. Die anderen Zahlen bedeuten die noch stark positiven Werte. Die zur Agglutination benutzten Bakterien waren ebenfalls genau nach Pröscher gleichmäfsig in gröfseren Mengen hergestellte, durch Formalin abgetötete Kulturen, die im Eisschrank aufgehoben wurden. In

dieser Beziehung war also das Beobachtungsmaterial gleichmäfsig. Vielfach sind die Proben doppelt oder mit einer neuen Bouillonkultur angestellt. Differenzen der einmal erhaltenen Werte wurden dabei nicht beobachtet. Jedes Serum wurde bis zur Verdünnung von 40000 austitriert. (Regelmäfsige Kontrollen: Bakterien + Na Cl-Lösung). Dafs die Tabelle einige Lücken aufweist, lag in äufseren Umständen. Es fehlte die Zeit, die Agglutinationsprüfungen vollkommen durchzuführen.

Die Ergebnisse meiner Versuche sind in der Tabelle S. 288 und 289 zusammengestellt.

In der Tabelle finden sich zunächst die Agglutinationswerte für unsere Bakteriengruppe. Die Rubriken: Paratyphus A, Typhus, Coli, Fäcalis alkaligenes können gewissermafsen als Kontrolle aufgefafst werden: hier sind nur ganz vereinzelte höhere Agglutinationswerte zu verzeichnen gewesen (Typhusserum gegenüber Paratyphus B, Mäusetyphus Kitt Kan. A-Serum gegenüber Paratyphus A, Enteritidis-Bonhoff-Serum gegenüber Typhus). Bei einer Anzahl von Normalseris, die gegenüber sämtlichen Bakterien geprüft wurden, waren nur ganz vereinzelte Agglutinationen bis 1 : 20 zu beobachten; diese Werte sind nicht mehr der Tabelle eingefügt worden.

Als sehr merkwürdig wurden die Werte der letzten Rubrik notiert. Der mit »X« bezeichnete Bazillus fand sich in der Sammlung des hygienischen Institutes zu München unter der Bezeichnung »Enteritidis«. Die morphologische und biologische Prüfung ergab aber keine Spur einer solchen. Er verhielt sich in allem wie Typhus: nur das Gelatinewachstum weicht ziemlich stark ab, auch wird er durch Typhusserum beeinflufst, während sein Serum Typhusbazillen nicht agglutiniert. Höchst auffallend sind aber die Agglutinationswerte bei Mäusetyphus-, Schweinepest- und Paratyphus. B.-Serum und umgekehrt die Wirkung des »X«-Serums auf diese Bakterien wie die Enteritidis-Stämme.

Bazillen	Sera: Mäusetyphus: Pf. I: Kaninchen A	Pf. I: Kaninchen B	Pf. I: Meerschweinchen a	Pf. I: Meerschweinchen b	Pf. I: Meerschweinchen c	Pf. II	Kitt: Kaninchen A	Kitt: Kaninchen B	Kitt: Meerschweinchen a	Kitt: Meerschweinchen b	Kitt: Meerschweinchen c	Bonhoff
Mäusetyphus Pf. I	40 000	2 500	40 000	40 000	40 000		40 000	40 000	40 000	40 000		40 [illegible]
Pf. II	40 000	2 500	40 000	40 000		10 000 (20 000)	40 000	40 000	40 000	40 000		[illegible]
Kitt	40 000	2 500	5 000 (10 000)	20 000			40 000	40 000	40 000	40 000	2 500	40 [illegible]
Bonhoff	10 000	2 500	5 000 (10 000)	20 000 (40 000)			40 000	40 000	40 000	40 000		20 [illegible] (40 [illegible])
Kral	40 000	2 500	5 000 (10 000)	40 000			40 000	40 000	40 000	40 000		20 [illegible] (40 [illegible])
Schwarzlose	2 500 (20 000)	2 500	2 500 (5 000)	10 000			40 000	40 000	40 000	40 000		40 [illegible]
Enteritidis Gärtner G.	(40 000)	0	0	0	40	0	0	0			0	0
E.	40 000	0	0	0	0	0	160	0			0	0
D.	0	0	0	0	0	20 (40)	0	0			0	0
Bonhoff	40 000	0	0	0		0	0	0			0	[illegible]
Kral	0	0	0	0		0	0	0			0	0
Bac. Aerthryk	1 280 (2 500)				40 000		40 000	40 000			2 500	40 [illegible]
Suipestifer Kral	40 000	2 500			20 000		40 000	40 000			2 500	40 [illegible]
Dieudonné	80	320	80	80 (160)	40		1 280	320			640	40 [illegible]
Neifser	20 000 (40 000)	2 500			10 000		40 000	40 000				40 [illegible]
Smith [1]	40 000	2 500					40 000	40 000				10 [illegible]
Schubert [1]	40 000	2 500					40 000	40 000				40 [illegible]
Ostertag [1]	2 500 (5 000)						40 000	40 000				40 [illegible]
Paratyphus B. Schottmüller	160	2 500	2 500	1 280 2 500	20 000 40 000	1 280 2 500	1 280 2 500	2 500 (5 000)	20 000	20 000	2 500	
Saarbrücken	160	1 280 (2 500)	0	0	0	0	40 000	0	80	160	20	2 5[illegible]
Neifser	40 000	2 500	10 000 (40 000)	20 000	40 000	1 280 (2 500)	40 000	40 000			2 500	40 [illegible]
Psittacosis	40 000	2 500			2 500		10 000 (20 000)	40 000				40 [illegible]
Paratyphus A. (Brion-Kayser)	40					20	10 000 (20 000)	0	0	0		[illegible]
Typhus	(640)						160					[illegible]
Coli	0											
Faecalis alkaligenes	0						0					0
x	40 000	0	5 000 (10 000)	10 000 (20 000)	5 000	1 280 (2 500)	20 000	0	10 000	20 000	2 500	5 [illegible] (10 [illegible])

[1]) Ebenfalls aus dem Besitz von Prof. Neifser.

Sera															
Mäusetyphus		Enteritidis					Suipestifer		Paratyphus B.	Paratyphus A.	Typhus	Coli	Faecalis alkaligenes	x
		Gärtner													
Kral	Schwarzlose	G	E	D	Bonhoff	Kral	Kral	Dieudonné	Schottmüller	Brion-Keyser					
1 280 (2 500)	2 500 (5 000)	0	0	2 500 (5 000)	0	0	5 000	0	640 (1 280)	0	320	80	(20)	2 500
1 280 (2 500)	2 500 (5 000)	40	0	80	1 200	80	5 000	80	640	0	160 (320)	0	(20)	5 000 (10 000)
1 280	2 500 (5000)	20	0	160	0	320	5 000	80	160 (320)	0	160	40	0	640 (1 280)
1 280 (2 500)	2 500 (5 000)	(160)	0	2 500	160	320	5 000	160	160	0	0	0	0	160 (320)
2 500 (5 000)	2 500	5 000	0	40 000	5 000	0	5 000	160	160	0	320	40	0	0
1 280 (2 500)	2 500	80	320 (640)	1 280 (2 500)	5 000	320	5 000	(40)	80	0	0	0	0	0
80	0	2 500 (5 000)	4 000	2 500 (5 000)	5 000	5 000	0	(20)	20	0	0	0	0	5 000
20	0	5 000	40 000	20 000 (40 000)	5 000	5 000	0	0	0	0	0	0	0	2 500
20 (40)	0	2 500 (5 000)	5 000 10 000	20 000 (40 000)	5 000	5 000	0	20)	0	0	0	0	0	40 000
0	0	1 280 (5 000)	20 000	5 000 (10 000)	2 500 (5 000)	2 500 (5 000)	0	0	0	0	0	0	20	2 500
0	0	1 280 (2 500)	2 500 5 000	2 500 (10 000)	640 (5 000)	2 500 (5 000)	0	0	0	0	0	0	20	10 000 (40 000)
	1 280	0	40 (80)	0	5 000	0	2 500	0	20	0	0	0	0	0
	2 500	0	40 000	1 280	5 000	320	5 000	20 (40)	40 000	0	320	80	0	640
	320	0	0	0	320	0	320 (640)	2 500	20	0	0	0	0	0
	5 000	640	2 500	2 500 (5 000)	5 000	320 (640)	2 500 (5 000)	160 320	640	0	80	20	0	1 280
2 500	5 000	40 (80)	2 500	320	5 000	320	2 500	160	160	0	160	40	0	1 280 (2 500)
1 280	5 000	80 (160)	2 500	10 000	5 000	320	2 500	160	320	0	160 (320)	40	0	640 1 280
5 000	2 500	0	0	0	20	0	5 000	40	320	0	0	40	0	640
1 280 (2 500)	640	0	0	0	20	0	1 280	0	40 000	0	1 280 (2 500)	80	0	40 000
0	0	0	0	0	0	0	80	0	10 000	0	2 500 (5 000)	40	0	20 000
2 500	5 000	0	2 500	0	5 000	0	5 000		640	0	160 (320)	20	0	640 (1 280)
2 500	5 000	0	2 500	0	5 000		320	(160)	320	0	0	20	0	160
0	0		0		20	0	0	20	0	40 000	0	20	0	0
20		20 (40)	0	0	5 000	0	20	80	40	0	40 000	80	0	0
0					0	0	0		160	0	(20)	40 000	0	20
0		0	0	0		0			0	0	0	0	10 000	0
20 (40)	320 (640)	0	0	0	0	0	5 000	0	5 000	0	2 500	40	0	5 000 (10 000)

Bazillen	Sera: Mäusetyphus Pf. I Kaninchen A	B	Meerschweinchen a	b	c	Pf. II	Kitt Kaninchen A	B	Meerschweinchen a	b	c	Bot-[illegible]
Mäusetyphus Pf. I	40 000	2 500	40 000	40 000	40 000		40 000	40 000	40 000	40 000		40 [illegible]
Pf. II	40 000	2 500	40 000	40 000		10 000 (20 000)	40 000	40 000	40 000	40 000		[illegible]
Kitt	40 000	2 500	5 000 (10 000)	20 000			40 000	40 000	40 000	40 000	2 500	40 0[illegible]
Bonhoff	40 000	2 500	5 000 (10 000)	20 000 (40 000)			40 000	40 000	40 000	40 000		20 000 (40 000)
Kral	40 000	2 500	5 000 (10 000)	40 000			40 000	40 000	40 000	40 000		20 [illegible] ([illegible])
Schwarzlose	2 500 (20 000)	2 500	2 500 (5 000)	10 000			40 000	40 000	40 000	40 000		40 0[illegible]
Enteritidis Gärtner G.	(40 000)	0	0	0	40	0	0	0			0	0
E.	40 000	0	0	0	0	0	160	0			0	[illegible]
D.	0	0	0	0	0	20 (40)	0	0			0	[illegible]
Bonhoff	40 000	0	0	0		0	0	0			0	[illegible]
Kral	0	0	0	0		0	0	0			0	[illegible]
Bac. Aerthryk	1 280 (2 500)				40 000		40 000	40 000			2 500	40 [illegible]
Sulpestifer Kral	40 000	2 500			20 000		40 000	40 000			2 500	40 [illegible]
Dieudonnë	80	320	80	80 (160)	40		1 280	320			640	40 0[illegible]
Neifser	20 000 (40 000)	2 500			10 000		40 000	40 000				40 [illegible]
Smith [1])	40 000	2 500					40 000	40 000				10 [illegible]
Schubert [1])	40 000	2 500					40 000	40 000				40 0[illegible]
Ostertag [1])	2 500 (5 000)						40 000	40 000				40 0[illegible]
Paratyphus B. Schottmüller	160	2 500	2 500	1 280 2 500	20 000 40 000	1 280 2 500	1 280 2 500	2 500 (5 000)	20 000	20 000	2 500	
Saarbrücken	160	1 280 (2 500)	0	0	0	0	40 000	0	80	160	20	2 5[illegible]
Neifser	40 000	2 500	10 000 (40 000)	20 000	40 000	1 280 (2 500)	40 000	40 000			2 500	40 0[illegible]
Psittacosis	40 000	2 500			2 500		10 000 (20 000)	40 000				40 0[illegible]
Paratyphus A. (Brion-Kayser)	40					20	10 000 (20 000)	0	0	0		16[illegible] ([illegible])
Typhus	(640)						160					16[illegible]
Coli	0											
Faecalis alkaligenes	0						0					
x	40 000	0	5 000 (10 000)	10 000 (20 000)	5 000	1 280 (2 500)	20 000	0	10 000	20 000	2 500	5 [illegible] (10 0[illegible])

[1]) Ebenfalls aus dem Besitz von Prof. Neifser.

Sera															
Mäusetyphus		Enteritidis					Suipestifer		Paratyphus B.	Paratyphus A.	Typhus	Coli	Faecalis alkaligenes	x
		Gärtner													
Kral	Schwarzlose	G	E	D	Bonhoff	Kral	Kral	Dieudonné	Schottmüller	Brion-Keyser					
1 280 (2 500)	2 500 (5 000)	0	0	2 500 (5 000)	0	0	5 000	0	640 (1 280)	0	320	80	(20)	2 500
1 280 (2 500)	2 500 (5 000)	40	0	80	1 200	80	5 000	80	640	0	160 (320)	0	(20)	5 000 (10 000)
1 280	2 500 (5000)	20	0	160	0	320	5 000	80	160 (320)	0	160	40	0	640 (1 280)
1 280 (2 500)	2 500 (5 000)	(160)	0	2 500	160	320	5 000	160	160	0	0	0	0	160 (320)
2 500 (5 000)	2 500	5 000	0	40 000	5 000	0	5 000	160	160	0	320	40	0	0
1 280 (2 500)	2 500	80	320 (640)	1 280 (2 500)	5 000	320	5 000	(40)	80	0	0	0	0	0
80	0	2 500 (5 000)	4 000	2 500 (5 000)	5 000	5 000	0	(20)	20	0	0	0	0	5 000
20	0	5 000	40 000	20 000 (40 000)	5 000	5 000	0	0	0	0	0	0	0	2 500
20 (40)	0	2 500 (5 000)	5 000 10 000	20 000 (40 000)	5 000	5 000	0	20)	0	0	0	0	0	40 000
0	0	1 280 (5 000)	20 000	5 000 (10 000)	2 500 (5 000)	2 500 (5 000)	0	0	0	0	0	0	20	2 500
0	0	1 280 (2 500)	2 500 5 000	2 500 (10 000)	640 (5 000)	2 500 (5 000)	0	0	0	0	0	0	20	10 000 (40 000)
	1 280	0	40 (80)	0	5 000	0	2 500	0	20	0	0	0	0	0
	2 500	0	40 000	1 280	5 000	320	5 000	20 (40)	40 000	0	320	80	0	640
	320	0	0	0	320	0	320 (640)	2 500	20	0	0	0	0	0
	5 000	640	2 500	2 500 (5 000)	5 000	320 (640)	2 500 (5 000)	160 320	640	0	80	20	0	1 280
2 500	5 000	40 (80)	2 500	320	5 000	320	2 500	160	160	0	160	40	0	1 280 (2 500)
1 280	5 000	80 (160)	2 500	10 000	5 000	320	2 500	160	320	0	160 (320)	40	0	640 1 280
5 000	2 500	0	0	0	20	0	5 000	40	320	0	0	40	0	640
1 280 (2 500)	640	0	0	0	20	0	1 280	0	40 000	0	1 280 (2 500)	80	0	40 000
0	0	0	0	0	0	0	80	0	10 000	0	2 500 (5 000)	40	0	20 000
2 500	5 000	0	2 500	0	5 000	0	5 000		640	0	160 (320)	20	0	640 (1 280)
2 500	5 000	0	2 500	0	5 000		320	(160)	320	0	0	20	0	160
0	0		0		20	0	0	20	0	40 000	0	20	0	0
20		20 (40)	0	0	5 000	0	20	80	40	0	40 000	80	0	0
0					0	0	0		160	0	(20)	40 000	0	20
0		0	0	0		0			0	0	0	0	10 000	0
20 (40)	320 (640)	0	0	0	0	0	5 000	0	5 000	0	2 500	40	0	5 000 (10 000)

Im übrigen glaube ich hier auf eine eingehende Erklärung der Tabelle verzichten zu dürfen; es seien nur einzelne Punkte hervorgehoben:

Die Mäusetyphus sera agglutinieren alle Mäusetyphusstämme, nicht die Entritidisstämme, bis auf einige Ausnahmen beim Serum Kan. A Pf. I, dagegen gröfstenteils den Stamm Aerthryk. Das Gleiche gilt für Schweinepest- und Paratyphus-B-Bazillen wie für die Psittacosis.

Die Enteritidissera agglutinieren alle Enteritidisstämme; in den übrigen Bakteriengruppen sind hier nur wenige hohe Titer zu verzeichnen (am meisten gegenüber Suipestifer).

Das Suipestifer-Kràl-Serum agglutiniert die Schweinepeststämme (Ausnahme Stamm Dieudonné), die Mäusetyphus- und Paratyphus-B-Stämme (Ausnahme Stamm Saarbrücken), den Bac. Aerthryk, dagegen nur gering die Psittacosiskultur und gar nicht die Enteritidisstämme.

Das Suipestifer Dieudonné-Serum zeigt sich dagegen völlig abweichend.

Das Paratyphus-B-Serum agglutiniert nur einen Paratyphus B- und einen Suipestiferstamm hoch.

Und umgekehrt:

Mäusetyphusbazillen wurden von allen Mäusetyphusseris, einzelne Stämme von einzelnen Enteritidisserum und einem Suipestiferserum hoch agglutiniert.

Enteritidisbazillen wurden im allgemeinen nur von Enteri tidisseris (einige Ausnahmen bei Mäusetyphus-Serum Pf. I Kan. A) agglutiniert,

dagegen der Bazillus Aerthryk im allgemeinen nicht von Enteritidisseris, jedoch von Mäusetyphusseris und dem Schweinepestserum Kral.

Die Suipestiferstämme (abweichend der Stamm Dieudonné) wurden sämtlich von dem Suipestifer-Kràl-Serum, von Mäusetyphusseris, z. T. von einigen Enteritidisseris, dagegen durch das Paratyphusserum nur ein Stamm hoch agglutiniert.

Die Paratyphusstämme Schottmüller und Neifser werden im allgemeinen durch Mäusetyphusseris agglutiniert, dagegen ebenso wie der Stamm Saarbrücken (der nur durch 2 (3) Mäusetyphussera agglutiniert wird) nicht von Enteritidisseris (zwei Ausnahmen). Auch durch Suipestifer- (Ausnahme das Dieudonnéserum) und Paratyphussera die Mehrzahl der Werte positiv.

Die Psittacosiskultur endlich wird durch alle Mäusetyphussera hoch agglutiniert, auch durch zwei Enteritidisseris, aber nur schwach vom Schweinepest- und Paratyphusserum.

Welche Schlüsse sind nun aus den hier mitgeteilten Agglutinationsversuchen unter Berücksichtigung der Resultate der bisherigen Forschungen auf diesem Gebiete zu ziehen?

Da erscheint am wichtigsten die zwar vom Standpunkt des Bakteriologen aus sehr bedauerliche, aber wohl nicht wegzuleugnende Tatsache, **dafs die Agglutinationsprüfung, wenigstens in ihrer jetzigen Methodik, behufs Differenzierung der Bakteriengruppe: Mäusetyphus, Fleischvergifter Typ. enteritidis, suipestifer Paratyphus Typ. B, Psittacosis höchst unsichere Resultate liefert.**

Dies geht einmal aus den sich zum Teil direkt widersprechenden Angaben der Literatur über Versuche mit teilweise denselben Bakterienstämmen hervor. Entscheidend sind aber, wie ich glaube, die hier vorliegenden Versuche.

In ihnen finden sich zwar in einigen Fällen unter den Agglutinationswerten der verschiedenen Sera einer Bakteriengruppe gegenüber sämtlichen Stämmen dieser Gruppe keine wesentlichen Unterschiede, z. B. bei den Mäusetyphus-Seris gegenüber den Mäusetyphusbazillen oder bei den Enteritidis-Seris gegenüber den Enteritidisbazillen. Sehr vielfach aber agglutinieren die mit einem Bakterienstamm bei verschiedenen Tieren hergestellten Sera ein und denselben Stamm einer anderen Gruppe (a), oder ein und dasselbe Serum die verschiedenen Stämme einer anderen Gruppe verschieden hoch (b).

Beispiele:

a) Mäusetyphus Ser. Kitt Kan. A geg. Bac. Paratyph. Typ. B Saarbrück. 40 000
» » » » B » » » » » » 0

b) Mäusetyphus Ser. Pf. I Kan. A gegen Bac. Enteritidis G. 40 000
E. 40 000
D. 0
Bonhoff 40 000
Kral 0

Diese allgemeine Schlufsfolgerung der Unsicherheit der Agglutination in unserer Gruppe vorausgeschickt und betont, glaube ich trotzdem, dafs man aus den Resultaten meiner Versuche gewisse spezielle Schlüsse ziehen darf.

Wir halten die Aufstellung gewisser Gruppen von Bakterien, die sich sonst nicht differenzieren lassen, ausschliefslich auf Grund agglutinatorisch völlig differenten Verhaltens für berechtigt, wie wir es z. B. auch kürzlich bei dem Bac. fäcalis alcaligenes getan haben.[9]) Diese Berechtigung liegt nun bei unseren Versuchen darin, dafs gewisse Agglutinationswerte, wenigstens in der überwiegenden Mehrzahl, in einem Sinne ausfielen. Man kann daher diese Werte als die Regel, die abweichenden Ergebnisse als Ausnahmen betrachten. Eben diese Ausnahmen, die aber vorkommen und mit Sicherheit vorkommen, sind der Grund, dafs wir die Agglutination als Differenzierungsmoment in unserer Gruppe nicht sehr hoch einschätzen können. Denn praktisch wird man kaum je in der Lage sein, mit einer grofsen Zahl Sera und einer grofsen Zahl Bakterien, wie bei den vorliegenden Untersuchungen, zu arbeiten.

Auf Grund meiner Versuche glaube ich nun, dafs wir folgendes Spezielle sagen dürfen:

I. Der Bac. enteritidis ist von den übrigen Bakterien abzutrennen.

Dafür spricht:

a) dafs keiner der Stämme desselben, bis auf 3 Ausnahmen bei dem Kaninchen A des Stammes Pf. I., von Mäusetyphusserum agglutiniert wird, und umgekehrt auch im allgemeinen — hier sind allerdings bedeutend mehr Ausnahmen — Enteritidis-Sera Mäusetyphusbazillen nicht agglutinieren;

b) dafs sowohl Schweinepest wie Paratyphus-B-Serum denselben nicht beeinflussen;

c) wohl auch, dafs der Stamm X-Sammlung, der sonst von fast sämtlichen Seris mehr oder minder agglutiniert wird, von keinem der Enteritidis-Sera agglutiniert wird.

II. Sowohl unter den Paratyphus-B-, wie den Schweinepest-Bazillen gibt es verschiedene Gruppen.

Hierfür spricht beim Paratyphus B das abweichende Verhalten des Stammes Saarbrücken gegenüber der Mehrzahl sämtlicher Sera und unter den von mir untersuchten Schweinepeststämmen ist entschieden der Stamm Dieudonné atypisch.

Es entsteht nun noch die Frage, wodurch sind die merkwürdigen Differenzen zu erklären, die wir bei den verschiedenen Seris gegenüber denselben Bakterienstämmen bzw. beim gleichen Serum gegenüber den verschiedenen Bakterienstämmen feststellten, und auch die differenten Ergebnisse der früheren Autoren? Man wird vielleicht bei der Betrachtung meiner grofsen Tabelle denken: Sollte da nicht bei der grofsen Zahl von Tieren und Bakterien gelegentlich bei den Injektionen ein Irrtum vorgekommen sein? Ich kann aber versichern, dafs ich in dieser Beziehung das beste Gewissen habe!

Dafs wesentliche Unterschiede in den zur Agglutination verwendeten Formalinkulturen vorlagen, glaube ich, bei meinen Versuchen wenigstens, so gut wie sicher verneinen zu dürfen. So bleiben eigentlich nur Unterschiede in der Gewinnung der Sera zu betrachten.

Bonhoff hat bei seinen Versuchen mit Mäusetyphusserum eine gleich hohe Agglutination wie für den Mäusetyphusbazillus für seinen Enteritidis-Stamm erhalten. Ich kam, unter Einhaltung derselben Technik, mit denselben Stämmen zu dem entgegengesetzten Resultat. Woran kann das liegen? Der eine Unterschied, den ich hier sehen kann, ist, dafs Bonhoff ein Kaninchen zur Immunisierung benutzte, während ich ein Meerschweinchen verwendete. Doch kann wohl die Tierspezies nicht ausschlaggebend sein, da bei meinen Ver-

suchen mit den Stämmen Mäusetyphus Pf. I und Kitt, wo jedesmal je 2 Kaninchen und je 3 Meerschweinchen zur Immunisierung benutzt wurden, sich dann doch wohl auch derartige Differenzen hätten zeigen müssen. Und auch die verschieden hohe Wertigkeit unserer Sera kann nicht gut zur Erklärung herangezogen werden, da Bonhoff nur bis zur Verdünnung 1 : 1000 wirksames Mäusetyphus-Serum hatte, während mein Serum viel hochwertiger (40000fach) war; dieses aber den Enteritidisbazillus nicht agglutinierte. Es war vielmehr das Umgekehrte der Fall: das Bonhoffsche schwächere Serum agglutinierte beide Arten.

Es erscheint mir somit das Wahrscheinlichste, anzunehmen, dafs sich bei verschiedenen **Tierindividuen** eine verschiedene Reaktion in bezug auf die Bildung von Agglutininen findet. Weiteren Untersuchungen wird es vorbehalten bleiben, in diesen Punkten Aufklärung zu schaffen. Man wird vielleicht zunächst sein Augenmerk darauf richten müssen, wie das Serum der zu immunisierenden Tiere vor der ersten Injektion die einzelnen verschiedenen Bakterienstämme beeinflufst. Auch den geringsten Unterschieden dürfte da schon Wert beizulegen sein. Ferner wird man bei der Abtötung der für die Immunisierung dienenden Kulturen auf die Höhe der Abtötungstemperatur und die genaue Zeit der Einwirkung dieser achten müssen und auf ähnliches mehr.

Wir sind auf Grund der Agglutinationsversuche zu einer Differenzierung der Bazillen des Mäusetyphus, der Schweinepest, des Paratyphus B, der Psittacosis und des Fleischvergifters Aerthryk **nicht** gekommen. Für eine Identität dieser sämtlichen Bakterien mich auszusprechen, würde ich mich aber trotzdem nicht für berechtigt halten. Denn hier müssen wir, m. E., doch noch — neben vielleicht mehreren anderen Punkten (Toxinbildung, Hitzebeständigkeit der Toxine etc.) — auch die tierpathogenen Eigenschaften mit berücksichtigen. Es haben sich nun bei meinen wenigen diesbezüglichen Untersuchungen Differenzen gezeigt. Ich erwähnte bereits, dafs Bonhoff gewisse Unterschiede der

Pathogenität der von ihm untersuchten Stämme fand. Meine Versuche haben einen auffallenden Unterschied des Verhaltens der Paratyphus-B-Bazillen ergeben: Bei Verfütterung an weifse Mäuse wirkten sämtliche aufgeführten Stämme von Mäusetyphus, Enteritidis, Schweinepest, Paratyphus B, der Stamm Aerthryk und die Psittacosis tödlich. Bei allen Tieren, mit Ausnahme der mit dem Paratyphus des Typus B gefütterten, war der Sektionsbefund übereinstimmend: genau das Bild, wie es seinerzeit Löffler für die Mäusetyphusbazillose angab: fast alle Organe im Zustand der Stauung, dunkelblaurot; entzündliche Erscheinungen am Darm und bakteriologisch allgemeine Septikämie.

Bei den mit den drei Paratyphus-B-Stämmen gefütterten Tieren aber war das Bild ein wesentlich anderes. Ich denke an anderer Stelle des Näheren auf diese Befunde zurückzukommen.

Sollten wir nicht auch vielleicht, bei den Schweinepestbazillen z. B., bei anderen Versuchstieren einen ähnlichen durchgreifenden Unterschied finden können? Merkwürdig ist doch der Umstand, dafs scheinbar noch niemals Erkrankungen an Schweinepest beobachtet wurden, zu Zeiten, wo gegen die Feldmäuse mit virulenten Mäusetyphusbazillen gearbeitet wurde! Bei einer Identität beider Arten, sollte man glauben, hätte dies — bei der hohen Infektiosität der Schweinepest — wenigstens gelegentlich einmal vorkommen müssen.

Aber auf der anderen Seite bin ich weit entfernt, etwa aus Unterschieden der Pathogenität oder der Intensität der Giftbildung für eine Abtrennung von Arten einzutreten. Dafs da die gröfsten Differenzen auch bei sicher identischen Stämmen, z. B. bedingt durch Züchtung auf verschiedenartigen Nährböden, vorkommen, ist nur zu bekannt. Ich möchte in der Beziehung nur auf die neuen Untersuchungen von Schattenfroh und Grafsberger[10]) über den Rauschbrandbazillus bzw. die grofsen Differenzen der Virulenz und der Intensität der Giftbildung bei den verschiedenen Arten dieses aufmerksam machen.

Smidt empfiehlt, auf Grund seiner Erfahrungen mit polyvalentem Schweinepestserum, dieses als vorzüglich geeignet zur

Erkennung, ob ein Bakterium überhaupt zur Gruppe der Hog-cholera gehöre, wie er unsere Bakteriengruppe mit Th. Smith zusammenfassend nennt. Wir würden aber auch bei Verwendung von solchem m. E. nach durchaus noch keine Garantien entscheidender Resultate haben. Aufserdem geht die Anwendung solchen polyvalenten Serums bereits von der unbedingten Zusammengehörigkeit der verschiedenen in Frage stehenden Bakterien zu einer Gruppe aus.

Dieselben Einwände sprechen gegen Benutzung von Mischbakterienkulturen, wie sie zur Seradiagnostik beim Menschen für Typhus und Paratyphus vorgeschlagen sind.

Absorptionsversuche zur Bindung der Agglutinine stellten bereits Bonhoff und Smidt (l. c.) an, ohne zu eindeutigen Resultaten zu kommen. Auf die Wiedergabe meiner diesbezüglichen Versuche möchte ich vorläufig verzichten, da auch sie bisher nicht gestatten, irgendwelche sicheren Schlüsse zu ziehen.

Endlich möchte ich noch auf eine ganz neu erschienene Arbeit Bahrs[11]) hinweisen. Jensen hatte versucht, die Paratyphusbazillengruppe durch Prüfung ihrer Gärfähigkeit gegenüber verschiedenen organischen Körpern, vor allem Zuckerarten, zu differenzieren; Bahr hat den schon von Jensen ausgesprochenen Gedanken, hierzu organische Säuren zu benutzen, durchgeführt, und es scheint ihm in der Tat so eine Differenzierung gelungen zu sein. Es geht jedoch aus seiner Veröffentlichung nicht hervor, ob er bei seinen Prüfungen stets mehrere oder nur einen Stamm der verschiedenen Arten prüfte. Man wird also bis auf Nachprüfungen dieser Arbeit mit seinem Urteil zurückhalten müssen.

Ich glaube somit empfehlen zu sollen, vorläufig ruhig die verschiedenen Namen für die nicht differenzierbaren Arten beizubehalten.

Immerhin aber sei man sich bei der Verwendung sämtlicher besprochener Bakterien der möglichen Gefährlichkeit derselben auch für den Menschen bewufst.

In bezug auf die Mäusetyphusbazillen ist bereits in Preufsen, veranlafst durch den seinerzeit von mir mitgeteilten Befund von Mäusetyphusbazillen beim Menschen, ein Erlafs mit Vorsichtsmafsregeln erschienen, der auch in Abschrift z. B. den von der Firma Schwarzlose in den Handel gebrachten Mäusetyphuskulturen beigegeben wird.

Ein Verbot der Verwendung von Mäusetyphuskulturen zur Vertilgung von Feldmäusen scheint mir jedoch zunächst nicht berechtigt.

Nach Abschlufs dieser Arbeit ging mir durch Herrn Prof. Neifser der Druckbogen (Zeitschr. f. Hyg.*) einer Arbeit Böhmes zu, deren experimentelle Ergebnisse, soweit seine Versuche methodisch den hier mitgeteilten entsprechen, durchaus mit den meinigen in Einklang stehen.

Nachtrag bei der Korrektur.

Eine Reihe von Nachprüfungen der Gärversuche Bahrs (a. a. O.) haben mich zu der Überzeugung gebracht, dafs den Ergebnissen Bahrs eine allgemeine Bedeutung zur Differenzierung unserer Bakteriengruppe **nicht** zukommt. Als Beleg sei die folgende Tabelle mitgeteilt. (Die Versuche wurden natürlich genau nach den Vorschriften Bahrs angestellt; das Wachstum der eingesäten Bakterien war stets üppig.)

	Bahrs Versuche		Eigene Versuche		
	Zitronensäure	Traubensäure		Zitronensäure	Traubensäure
Mäusetyphus	+	+	Stamm Kral	+	θ
			» Pf. I	θ	θ
Schweinepest	+	+	» Kral	+	θ
			» Dieudonné	θ	+
			» Neifser	+	θ
Enteritidis	+	+	» G.	+	θ
			» Bonhoff	+	θ
Paratyphus B	+	θ	» Neifser	+	θ
			» Schottmüller	θ	θ
			» Saarbrücken	θ	θ
Psittacose	θ	+		θ	

*) Nachtrag bei der Korrektur: einstweilen erschienen Bd. 52 Heft 1.

Literatur.

1. Verhandlungen des intern. Kongr. f. Hygiene u. Demogr., Brüssel 1903, u. Münchner med. Wochenschr., 1903, Nr. 48.
2. Verhandlungen der 75. Versammlung deutscher Naturforscher usw. zu Kassel 1903.
3. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 45, 1903, S. 139.
4. Münchner med. Wochenschr., 1904, Nr. 7 u. 8.
5. Archiv f. Hygiene, Bd. 50, 1904, S. 222.
6. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 38, 1905, S. 24.
7. Zitiert nach van Ermengem. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle-Wassermann.
8. Festschrift zum 60. Geburtstage von Robert Koch. Jena. Fischer, 1903, S. 409.
9. Münchner med. Wochenschr., 1905, S. 1667.
10. Über das Rauschbrandgift und ein antitoxisches Serum. Wien u. Leipzig. Franz Dentike, 1904, S. 110.
11. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 39, 1905, S. 263.

Die Tageskurve der Wasserdampfabgabe des Menschen.

Von

Prof. Dr. med. **H. Wolpert,** und Dr. med. **F. Peters,**
Oberassistenten am Institut. früherem Assistenten am Institut.

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Berlin.)

Vierundzwanzigstündige Versuche über die Wasserdampfabgabe des Menschen, bisher nur spärlich ausgeführt, haben bekanntlich zur Aufstellung eines Mittels von rd. 1 kg Wasser pro die = 42 g Wasser pro Stunde, das sind 42 × 0,6 oder 25 Kalorien pro Stunde geführt. Wie aber die Wasserdampfabgabe über den Tag sich verteilt, darüber sind uns überhaupt keine Versuche bekannt geworden.

Wenn wir daher eine Tageskurve für die Wasserdampfabgabe des Menschen zu finden suchten, indem wir den 24 stündigen Tag in eine gewisse Anzahl von Perioden zerlegten, so war es erfreulich, dafs wir gleichzeitig einen Beitrag zur Frage der Gröfse des Tagesmittels erhielten.

Die Versuche unternahmen wir am Pettenkoferschen Respirationsapparat, wobei die Wasserabgabe in üblicher Weise als Differenz von Zustrom und Abstrom bestimmt wurde; von hier wie dort entführte dem Hauptstrom ein Teilstrom Parallelproben nach je zwei Voitschen Kölbchen, die, mit Schwefelsäurebimsstein beschickt, vor Beginn und nach Ablauf der einzelnen Perioden gewogen und zu diesem Behufe am Schlusse jeder Periode ausgewechselt wurden. Wir teilten den Tag in sechs vierstündige Perioden. Wünschenswert wäre ja eine kürzere Versuchs-

dauer, möglichst von einzelnen Stunden, gewesen. Aber Respirationsversuche unter vier (eigentlich sechs) Stunden lassen sich ja, wie man annimmt, nach dem Pettenkoferschen Prinzip nicht mit genügender Sicherheit ausführen, und die Versuchsperson hätte immerzu Störungen in ihrer Nachtruhe, welche durchaus zweckwidrig gewesen wären, erleiden müssen. Denn ohne Entkleiden und Wägen der Kleidung jedesmal nach Ablauf einer Periode geht es nicht ab, wenn man genauer Wasserzahlen sicher sein will.

Der Angewöhnung an den Apparat und einer gleichmäfsigeren Berechnung halber liefsen wir dem zweiten und dritten Versuch eine 1stündige Vorperiode vorangehen, während deren der Apparat ganz wie nachher sich in Gang befand, ein Teilstrom zur Analyse jedoch noch nicht durch die Kölbchen geschickt wurde. Am letzten der drei Versuchstage untersuchten wir sieben vierstündige Perioden, welche sich unmittelbar folgten, um eine Periode mit Deckung, also die Abschlufsperiode nochmals zu gleicher Tageszeit wie die Anfangsperiode zu bekommen.

Die Versuchsdauer, während deren der Apparat ununterbrochen in Betrieb war und die Versuchsperson den Kasten nicht verliefs, betrug:

24 Stunden am ersten Versuchstag
25 « « zweiten «
29 « « dritten «

Den grofsen Unbequemlichkeiten, welche das Sichhergeben als Versuchsobjekt zu solchen übernächtigen Kastenversuchen mit sich bringt, unterzog sich der eine von uns (Dr. Peters), während der andere den experimentellen Arbeitsteil besorgte. Über verschiedene Nebenumstände, wie Ventilationsgröfse des Kastens, auch Nahrungsaufnahme u. dgl. gibt die Generaltabelle (s. S. 306) näheren Aufschlufs. Geschlafen wurde auf einer Matratze, welche die ganze Versuchszeit über sich im Kasten befand. Matratze plus Kleidung wurden alle vier Stunden gewogen und die Gewichtsänderung bei Berechnung der Wasser-

dampfabgabe der Versuchsperson in Berücksichtigung gezogen. Durch eine Öffnung im Respirationskasten konnten unbedenklich Gegenstände hinein- und herausgereicht werden, indem ein kleiner Kasten aus Blech mit doppeltem, das heifst innen und aufsen zu betätigendem Türverschlufs luftdicht angesetzt war.

In nachstehendem finden sich die Versuchsresultate nebst den Angaben über die Temperatur und den Feuchtigkeitsgehalt der Kastenluft aus der Generaltabelle zusammengefafst. Bemerkt sei, dafs die Angaben über Luftfeuchtigkeit nicht aus Ablesungen eines Hygrometers, sondern aus Messungen nach der Absorptions- und Wägemethode sich herleiten und zwar die Mittel aus den Messungen im Zu- und Abstrom bedeuten.

Zunächst stellten wir durch einen blinden Vorversuch fest, wie grofs die Übereinstimmung der Kölbchen-Gewichtszunahmen unter sich war, wenn gleiche Luftmengen durchgeleitet wurden, ohne dafs eine Person sich im Kasten aufhielt. Alle vier Leitungen, das heifst der Doppel-Teilstrom vom Zu- und Abstrom, mit je zwei Absorptionskölbchen, mufsten dann den gleichen Wasserdampfgehalt der Luft ergeben, was auch mit grofser Annäherung zutraf: Die Kölbchen der Leitung I wurden um 109 mg durch 10 l Luft schwerer, und entsprechend Leitung II um 110, Leitung III um 109, Leitung IV um 108 mg.

In einem zweiten Vorversuch, in welchem Dr. Peters an den Aufenthalt im Apparat sich gewöhnen wollte, ergaben die Parallelproben 12,06 und 12,00 mg pro Liter Luft für den Abstrom, dagegen 10,83 und 10,61 mg für den Zustrom. Hieraus berechnete sich als Abgabe 45 g Wasser pro Stunde des Versuchs, welcher nur drei Stunden gedauert hatte. Wir durften umsomehr bei Wahl von vierstündigen Perioden, wie in der Folge geschehen, einwandfreie Zahlen zu erhalten hoffen.

Versuch Nr. 1.

Mittwoch den 21. bis Donnerstag den 22. Juni 1905. Dauer des Versuchs: 6 × 4 Stunden von Mittwoch um 4 Uhr nachmittags ab.

Wasserdampfabgabe stündlich in den 6 Perioden:

	I (4—8)	II (8—12)	III (12—4)	IV (4—8)	V (8—12)	VI (12—4)	
Bei	22,8	23,6	23,8	23,2	23,0	23,2	Grad Lufttemperat., Mittel 23,3°
und	64	62	61	59	60	50	% rel. Feuchtigkeit, Mittel 59%
H_2O =	*48*	*110*	*54**	*71*	*81*	*49*	g mit Korrektur, Mittel *69* g
» =	48	71	69	56	76	69	g ohne Korrektur, Mittel 65 g

In anderer Ordnung, von 8 Uhr vormittags ab gerechnet bis wiederum 8 Uhr vormittags:

	I (8—12)	II (12—4)	III (4—8)	IV (8—12)	V (12—4)	VI (4—8)	
H_2O =	81	49	48	110	54*	71	g mit Korrektur, Mittel 69 g
» =	76	69	48	71	69	56	g ohne Korrektur, Mittel 65 g
bei	23,0	23,2	22,8	23,6	23,8	23,2	Grad Lufttemperat., Mittel 23,3°
und	60	50	64	62	61	59	% rel. Feuchtigkeit, Mittel 59%

Resultat:

Die Wasserdampfabgabe betrug: (81 + 49 + 48 + 110 + 54 + 71) × 4 = 1652 g als Tageswert und 1652 : 24 = 69 g als mittlerer Stundenwert bei 23,3° Lufttemperatur und 59% relativer Feuchtigkeit.

Aus den unkorrigierten Abgaben [1]) würde man erhalten: (76 + 69 + 48 + 71 + 69 + 56) × 4 = 1556 g als Tageswert und 1556 : 24 = 65 g als mittleren Stundenwert.

Ein Minimum bestand des Nachts (54 g/St. 12—4 Uhr, obwohl $t >$ Mittel), ein zweites Minimum vielleicht des Nachmittags (49 g/St. 12—4 Uhr); letzteres wäre merkwürdig, da in dieser Periode zwar die Lufttemperatur dem Mittel entsprach, die relative Feuchtigkeit aber ungewöhnlich niedrig war und man danach eine erhöhte Abgabe erwarten sollte. Ein Einfluſs der Nahrungsaufnahme lieſs sich anscheinend nicht erweisen.

1) Die »unkorrigierten Abgaben« werden stets nebenher angeführt, weil man hieraus die Gröſse der Korrektur, welche die Berücksichtigung der Änderungen des Kleidergewichts zum Zweck hat, entnehmen kann.

Auf die niedrige Abgabe in der zeitlich ersten Periode (48 g/St. 4—8 Uhr) dürfte wegen des Fehlens der Vorperiode ein besonderes Gewicht nicht zu legen sein.

Versuch Nr. 2.

Montag den 26. bis Dienstag den 27. Juni 1905. Dauer des Versuchs: 1 + 6 × 4 Stunden, von Montag um 5 bzw. 6 Uhr nachmittags ab.

Wasserdampfabgabe stündlich in den 6 Perioden:

	I (6—10)	II (10—2)	III (2—6)	IV (6—10)	V (10—2)	VI (2—6)	
Bei	23,2	23,0	22,5	22,6	23,0	23,1	Grad Lufttemperatur, Mittel 22,9°
und	72	71	70	70	68	61	% rel. Feuchtigkeit, Mittel 69%
H_2O =	*84*	*55**	*78*	*80*	*66*	*39*	g mit Korrektur, Mittel *67* g
» =	84	62	63	75	64	49	g ohne Korrektur, Mittel 66 g

In anderer Ordnung, von 6 Uhr vormittags ab gerechnet bis wiederum 6 Uhr vormittags:

	I (6—10)	II (10—2)	III (2—6)	IV (6—10)	V (10—2)	VI (2—6)	
H_2O =	80	66	39	84	55*	78	g mit Korrektur, Mittel 67 g
» =	75	64	49	84	62	63	g ohne Korrektur, Mittel 66 g
bei	22,6	23,0	23,1	23,2	23,0	22,5	Grad Lufttemperatur, Mittel 22,9°
und	70	68	61	72	71	70	% rel. Feuchtigkeit, Mittel 69%

Resultat:

Die Wasserdampfabgabe betrug: (80 + 66 + 39 + 84 + 55 + 78) × 4 = 1608 g als Tageswert und 1608 : 24 = 67 g als mittlerer Stundenwert bei 22,9° Lufttemperatur und 69% relativer Feuchtigkeit.

Aus den unkorrigierten Abgaben würde man finden: (75 + 64 + 49 + 84 + 62 + 63) × 4 = 1588 g als Tageswert und 1588 : 24 = 66 g als mittleren Stundenwert.

Ein Minimum bestand wiederum des Nachts (55 g/St. 10—2 Uhr), ein zweites Minimum möglicherweise des Nachmittags (39 g/St. 2—6 Uhr); die niedrige Nachmittagszahl kann durch das Abgespanntsein und Schlafen während dieser Periode (s. Generaltabelle) bedingt sein. Die Nahrungsaufnahme schien keinen Einfluſs auf die Wasserdampfabgabe auszuüben.

Bei dem folgenden Versuch gelang es, in jeder Hinsicht überaus gleichmäſsige Versuchsbedingungen zu erreichen. Das Schlafen des Nachmittags wurde vermieden, und so blieb auch das Nachmittags-Minimum der Wasserdampfabgabe aus.

Versuch Nr. 3.

Freitag den 30. Juni bis Sonnabend den 1. Juli 1905. Dauer des Versuchs: 1 + 7 × 4 Stunden, von Freitag um 3 bzw. 4 Uhr nachmittags ab.

Wasserdampfabgabe stündlich in den 7 Perioden:

	I (4—8)	II (8—12)	III (12—4)	IV (4—8)	V (8—12)	VI (12—4)	VII (4—8)	
Bei	24,5	25,0	25,0	24,9	25,2	25,5	25,7	Grad Lufttemp., Mittel 25,1°
und	63	63	65	67	69	67	68	% rel. Feuchtigk., Mittel 66 %
H_2O =	*66*	*66*	*68*	*45**	*89*	*76*	*83*	g mit Korrektur, Mittel *70* g
» =	63	68	66	46	77	78	72	g ohne Korrektur, Mittel 66 g

In anderer Ordnung, von 8 Uhr vormittags ab gerechnet bis wiederum 8 Uhr vormittags, wobei für die doppelt vorkommende Periode, das ist für 4—8 Uhr nachmittags, der Mittelwert eingesetzt ist:

	I (8—12)	II (12—4)	III (4—8)	IV (8—12)	V (12—4)	VI (4—8)	
H_2O =	89	76	75	66	68	45*	g mit Korrektur, Mittel 70 g
» =	77	78	68	63	66	46	g ohne Korrektur, Mittel 66 g
bei	25,2	25,5	25,1	25,0	25,0	24,9	Grad Lufttemperatur, Mittel 25,1°
und	69	67	66	63	65	67	% rel. Feuchtigkeit, Mittel 66 %

Resultat:

Die Wasserdampfabgabe betrug: (80 + 76 + 75 + 66 + 68 + 45) × 4 = **1676** g als Tageswert und 1676 : 24 = **70** g als mittlerer Stundenwert bei 25,1° Lufttemperatur und 66 % relativer Feuchtigkeit[1]).

Aus den unkorrigierten Abgaben würde man bekommen: (77 + 78 + 68 + 63 + 66 + 46) × 4 = 1592 g als Tageswert und 1592 : 24 = 66 g als mittleren Stundenwert.

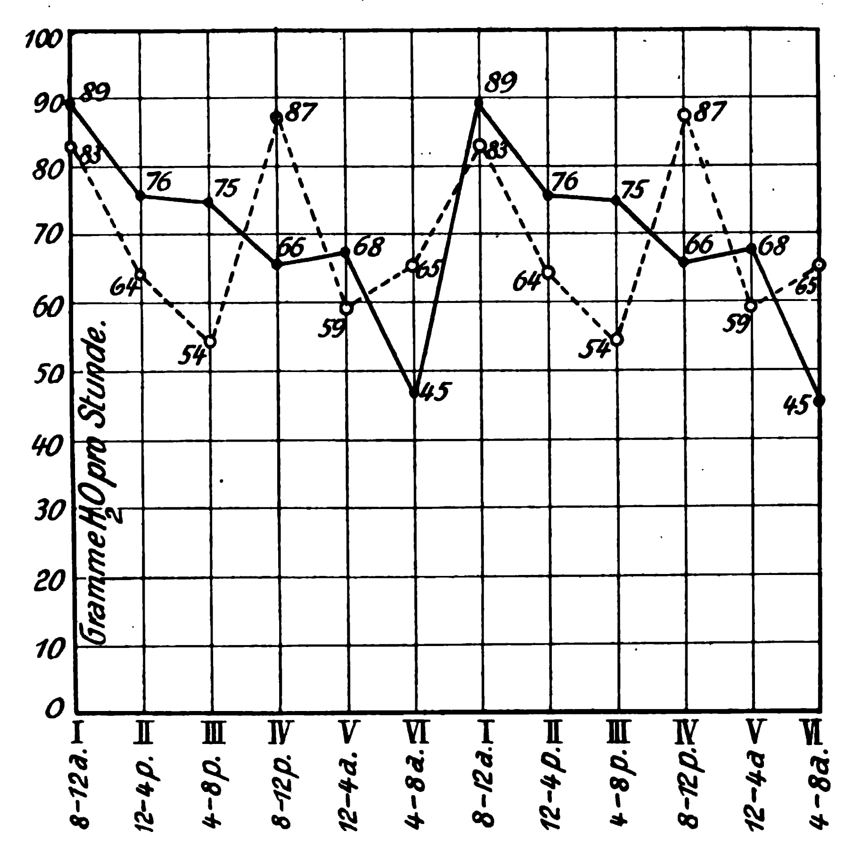
Ein Minimum besteht des Nachts (45 g/St. 4—8 Uhr); etwas Weiteres läßt sich nicht erweisen. Nach Versuch Nr. 3 hat es allerdings den Anschein, als ob die Wasserdampfabgabe gleich morgens nach dem Aufstehen am größten sei und ziemlich regelmäßig von Stunde zu Stunde bis zum Abend langsam sinke, um in der Nacht weiter stark herunterzugehen (s. Fig. auf nächster Seite, Kurve). Aber im Mittel der drei Versuche findet sich dieses Verhalten nicht bestätigt.

1) Die Lufttemperatur schwankte in den 28 Stunden nur zwischen 24,9 bis 25,5° und die relative Feuchtigkeit zwischen 63—69 %.

Aus den drei Versuchen beträgt das Gesamtmittel = **1645** g Wasser täglich oder 1645 : 24 = **69** g Wasser stündlich[1]) bei rund 24° Lufttemperatur und 65% relativer Feuchtigkeit.


Tageskurve.


Versuch Nr. 3 = ———; Mittel der drei Versuche = – – –



An den einzelnen Versuchstagen wurde abgegeben:

Am 1. Versuchstag	= 1652 g H_2O	bei	23,3° u.	59%	rel. Feucht.
« 2. «	= 1608 « «	«	22,9° «	69 «	« «
« 3. «	= 1676 « «	«	25,1° «	66 «	« «
Im Mittel also 4936 : 3	= 1645 g «	«	23,8° «	65 «	« «

1) Aus den unkorrigierten Abgaben würde als Gesamtmittel hervorgehen (1556 + 1588 + 1592) : 3 = 1579 g Wasser täglich oder 1579 : 24 = 66 g Wasser stündlich.

Diese mittlere Tagesabgabe von 1645 g Wasserdampf im Hochsommer darf nicht vorbehaltslos auf das tägliche Leben übernommen werden. Die erzwungene Ruhe in dem engen Kasten wird zwar die Abgabe herunterdrücken und auch die höhere Luftfeuchtigkeit der Kastenluft wird im gleichen Sinne wirken, aber durch die andauernde Windstille wird anderseits die Abgabe gröfser[1]), als sie in der Norm, bei zeitweiligem Aufenthalt im Freien, unter hochsommerlichen Bedingungen gewöhnlich ist. Die Zahl 1645 darf wohl als unterer Mittelwert unter ähnlichen hochsommerlichen Verhältnissen gelten.

Das Gesamtergebnis der vorstehenden Versuche ist somit folgendes:

1. Die Tageskurve der Wasserdampfabgabe wird im allgemeinen nicht durch die Tageszeit als solche beeinflufst. Doch pflegt während der späteren Nachtstunden, und gegebenenfalls auch am Tage während des Schlafens die Abgabe ein Minimum aufzuweisen. Die Nahrungsaufnahme liefs keinen Einflufs auf die Abgabe erkennen.
2. Das Tagesmittel der Wasserdampfabgabe betrug in unserem Falle rund 1650 g, das Stundenmittel somit rund 70 g, bei 24° C, 65% relativer Luftfeuchtigkeit und Windstille.

Generaltabelle.

Versuch I. 21./22. VI. 1905.

Zeit	Temp. des Einstrom	Temp. des Abstrom	Ventilationsgröfse in 4 Std.	H_2O-Abgabe ohne Korrektur	Gewicht v. Kleidung + Matratze	Mittlere rel. Feuchtigk. in 4 Std.	Bemerkungen
p.m. 4h	22,0	22,6	—	—	12,99	—	3h zu Mittag gegessen. Gelesen (leichte Lektüre, wie auch in der Folge).
8h	22,2	24,2	180,0	191,8 : 4 = 48	12,99	64%	830—920 Abendbrot gegessen u. Tee getrunken. Gelesen.

1) Dieses Archiv, Bd. 33, S. 219.

Fortsetzung zu Versuch I.

Zeit	Temp. des Einstrom	Temp. des Abstrom	Ventilationsgröße in 4 Std.	H_2O-Abgabe ohne Korrektur	Gewicht v. Kleidung + Matratze	Mittlere rel. Feuchtigk. in 4 Std.	Bemerkungen
12^h	22,7	25,1	133,8	282,3 : 4 = 71	13,15	62%	Auf der Matratze gelegen und teils geschlafen.
4^h	22,7	24,8	130,1	277,1 : 4 = 69	13,09	61 »	Gegen 4^{20} eingeschlafen.
8^h	21,7	23,6	130,2	225,2 : 4 = 56	13,15	59 »	7^h aufgewacht, 7^{45} von der Matratze aufgestanden. 8^{15}—9^h Kaffee getrunken und Frühstück gegessen. Gelesen.
12^h	22,2	24,4	128,8	302,6 : 4 = 76	13,165	60 »	1^{30} zwei Brötchen gegessen. Gelesen.
4^h	21,9	24,0	131,2	276,8 : 4 = 69	13,09	50 »	

Versuch II. 26./27. VI. 1905.

Zeit	Temp. des Einstrom	Temp. des Abstrom	Ventilationsgröße in 4 Std.	H_2O-Abgabe ohne Korrektur	Gewicht v. Kleidung + Matratze	Mittlere rel. Feuchtigk. in 4 Std.	Bemerkungen
5^h	21,8	23,8		Vorperiode			2^h zu Mittag gegessen. 4^{30} Kaffee getrunken. Gelesen.
6^h	22,2	24,2	—	—	14,430	—	
10^h	21,9	24,6	130,8	333,5 : 4 = 84	14,430	72%	10^h—10^{30} Abendbrot gegessen. 11^h—1^{45} geschlafen.
2^h	21,7	23,8	132,1	249,6 : 4 = 62	14,400	71 »	2^{15} hingelegt, bald eingeschlafen. 3^{15} aufgewacht, teils geschlafen.
6^h	21,5	22,8	131,0	252,8 : 4 = 63	14,460	70 »	7^{45}—9^h Kaffee getrunken und Frühstück gegessen. Gelesen. Gelesen.
10^h	22,0	24,1	131,5	299,8 : 4 = 75	14,480	70 »	
2^h	22,2	24,0	132,8	254,9 : 4 = 64	14,490	68 »	2^{20}—5^{20} auf der Matratze gelegen u. bisweilen geschlafen.
6^h	22,3	24,0	132,0	196,6 : 4 = 49	14,450	61 »	

Versuch III. 30 VI./1. VII. 1905.

Zeit	Temp. des		Ventilationsgröße in 4 Std.	H_2O-Abgabe ohne Korrektur	Gewicht v. Kleidung + Matratze	Mittlere rel. Feuchtigk. in 4 Std.	Bemerkungen
	Einstrom	Abstrom					
3h	23,4	25,0		Vorperiode			2h zu Mittag gegessen.
4h	23,6	25,0	—	—	13,775	—	Gelesen und geschrieben.
				252 : 4 =			
8h	23,8	25,6	131,0	63	13,795	63 %	8—9h Abendbrot gegessen und Tee (40°) getrunken. Gelesen.
				253 : 4 =			
12h	24,0	26,6	132,0	63	13,805	63 »	12[15]—3h auf der Matratze gelegen, aber fast gar nicht geschlafen.
				264 : 4 =			
4h	23,9	25,6	132,0	66	13,815	65 »	4[10] hingelegt, sehr bald eingeschlafen. 7[30] aufgewacht.
				185 : 4 =			
8h	24,1	25,8	132,0	46	13,810	67 »	8[15]—9[30] Kaffee getrunken und Frühstück gegessen. Gelesen.
				307 : 4 =			
12h	24,5	26,6	131,0	77	13,860	69 »	1[15] ein Brötchen gegessen. Gelesen.
				313 : 4 =			
4h	24,7	26,6	132,0	78	13,850	67 »	
				289 : 4 =			Gelesen.
8h	25,0	26,6	132,0	72	13,895	68 »	

Über die Nachwirkung körperlicher Arbeit auf die Wasserdampfabgabe beim Menschen.

Von

Prof. Dr. med. **H. Wolpert**, und Dr. med. **F. Peters**,
Oberassistenten am Institut. früherem Assistenten am Institut.

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Berlin.)

Die Wasserdampfabgabe des Menschen wird bekanntlich während körperlicher Arbeit normalerweise erhöht und darf wohl insoweit als hinlänglich studiert gelten. Wie sich jedoch der Organismus nach geleisteter Arbeit verhält, ob vielleicht fürs erste kompensatorisch eine Einschränkung der Wasserabgabe unter die Norm statthat, oder ob vielleicht ganz im Gegenteil zunächst die Steigerung noch anhält — darüber ist nichts bekannt und sind nicht einmal Hypothesen laut geworden.

Das Nächstliegende wäre vielleicht, der Vermutung Raum zu geben, es möchte das für die Körpertemperatur gültige Gesetz der Kompensationen auf die Wasserdampfabgabe übertragbar sein und dies um so mehr, als letztere ja, wie die grundlegenden Versuche von Rubner und die Versuche des einen von uns (W.) über die Wasserdampfabgabe im Wind[1]) dargetan haben, ein biologischer Vorgang ist. Jedenfalls ist diese Annahme nicht von der Hand zu weisen; aber es wäre erst zu beweisen, ob sie zutrifft. Möglich ist doch auch, dafs die Steigerung der Verdampfung, einmal eingeleitet und in flottem Betrieb, auch nach

1) Dieses Archiv, Bd. 33, S. 206.

Aufhören der eigentlichen Ursache noch längere Zeit bestehen bleibt, indem die Haut in gleicher Aktivität beharrt.

Da die Frage uns theoretisch wie praktisch von einigem Interesse zu sein schien, haben wir uns deren Beantwortung durch einige Versuche am Pettenkoferschen Respirationskasten zum Ziel gesetzt.

In sämtlichen sieben Versuchsreihen hatten wir uns der dankenswerten Mitwirkung zweier sachverständiger Kollegen zu erfreuen, indem in vier langwierigen Versuchen (Nr. 1—4) Herr cand. med. Schmidt, und in weiteren drei Versuchen (Nr. 5—7) Herr Dr. Brunner sich als Versuchspersonen hergaben. Die Versuche wurden im Anschlufs an eine andere Versuchsreihe, bei welcher der eine von uns (Dr. Peters) als Versuchsperson fungierte[2]), vorgenommen. Das hier zu erwähnende Resultat jener 24stündigen Versuche war, dafs die Tageskurve der Wasserdampfabgabe nicht durch Nahrungsaufnahme beeinflufst wird und auch nicht durch die Tageszeit als solche, dafs aber allerdings während der späteren Nachtstunden die Abgabe niedriger als am Tage zu sein pflegt. Dieser Nachweis bildete den Ausgangspunkt für die hier in Rede stehenden Versuche.

Wir besprechen zunächst das Arrangement und die Resultate der Versuche mit Herrn Schmidt und Herrn Dr. Brunner, die Tabellen folgen am Schlufs.

Die Versuche wurden nach zwei wesentlich verschiedenen Prinzipien vorgenommen, denen selbstverständlich eines gemeinsam war: Ein Vergleich der Abgaben in je einer Ruheperiode, vor Beginn und nach Ablauf einer gewissen Arbeitsleistung. Es waren also eine Vorperiode, eine Arbeitsperiode und eine Nachperiode zu trennen.

Nach Prinzip I wurde der Respirationskasten ventiliert, und der Unterschied im Wassergehalt von Zustrom und Abstrom, nebst Kenntnis der Ventilationsgröfse, ermöglichte einen Rückschlufs auf die Abgabe. Prinzip II dagegen beruhte darauf, den

---

1) Wolpert und Peters, Die Tageskurve der Wasserdampfabgabe. Dieses Archiv.

Kasten nicht zu ventilieren und aus der Steigerung der Luftfeuchtigkeit des abgesperrten Volums, nebst Kastengröfse, die Abgabe zu berechnen.

I. Versuche Nr. 1—4.

„Der Respirationskasten wird ventiliert."

Jeder Versuch besteht aus drei 4stündigen Perioden.

Herr Schmidt ruht zunächst 4 Stunden im Kasten (Vorperiode), arbeitet dann 4 Stunden ebenda oder auch, in Versuch Nr. 4, aufserhalb des Kastens (Arbeitsperiode) — um schliefslich nochmals 4 Stunden im Kasten zu ruhen (Nachperiode).

Die Versuche wurden alle vier am Bekleideten vorgenommen.

Zwischen den einzelnen Perioden macht sich zum Zwecke der Auswechslung der Absorptionsapparate u. dgl. eine Zwischenzeit von mindestens etwa $1/2$—1 Stunde erforderlich. Diese Zeit verbringt Herr Schmidt aufserhalb des Apparats, jedoch im Respirationszimmer.

Im Zustrom und Abstrom wird der Wasserdampf, nebenher auch die Kohlensäure bestimmt. Der Unterschied von Zustrom und Abstrom ermöglicht einen Rückschlufs auf die Abgabe. Verglichen wird die Abgabe der Nachperiode mit jener der Vorperiode.

Versuch Nr. 1.

Freitag den 7. Juli 1905.

a) Vorperiode, im Kasten 11,00—3,00 Uhr mittags.
Körpertemperatur in recto 37,5° um 11 Uhr,
36,9° » 3 ».
11,15 Uhr hingelegt; 1 Kakes gegessen[1]).
11,55—12,30 Uhr geschlafen.
Matratze + Kleidung wurden 15 g leichter[2]).

1) Nach dem Ausfall unserer 24stündigen Versuche hatten wir gegen geringe Nahrungsaufnahmen, die protokolliert wurden, nichts einzuwenden.

2) Matratze + Kleidung mufsten vor und nach den einzelnen Versuchsperioden selbstverständlich gewogen und die Gewichtsänderungen bei Berechnung der Wasserdampfabgabe der Versuchsperson berücksichtigt werden.

b) Arbeitsperiode, im Kasten 3,35—7,35 Uhr nachmittags. Arbeitsleistung 32000 mkg in 4 St., also 8000 mkg/St.
Körpertemperatur 37,4° um 7,35 Uhr.
1 Kakes gegessen um 5,20 Uhr.
Matratze + Kleidung wurden 175 g schwerer.

c) Nachperiode, im Kasten 8,35—12,35 Uhr abends.
Die Arbeit ist seit 1 St. 20 Min. (seit 7,15 Uhr) beendet.
Körpertemperatur 37,1° um 8,35 Uhr,
36,5° » 12,35 » .
1 Kakes gegessen um 8,40 Uhr.
9,20—11,30 Uhr geschlafen, während dieser Zeit die elektrische Glühlampe im Kasten ausgeschaltet.
Matratze + Kleidung wurden 60 g leichter.

Resultat:

Die Wasserdampfabgabe ist in der Vorperiode mit 35,5 und Nachperiode mit 36,2 g stündlich kaum verschieden[1]). Da jedoch in der Nachperiode die relative Feuchtigkeit der Kastenluft etwa 5% höher war, bei gleichbleibender Lufttemperatur[2]), und dessenungeachtet kein Abfall sich zeigte, so dürfte dieser Umstand entschieden für eine Steigerung der Abgabe, ceteris paribus, infolge der Nachwirkung aus der Arbeit sprechen und dies um so entschiedener, als Herr Schmidt nach der Arbeit so sehr ermüdet war, dafs er in der Nachperiode über 2 Stunden schlief. Nach dem Ausfall unserer 24stündigen Versuche ist freilich nicht anzunehmen, dafs die Depression der Wasserdampfabgabe, welche durch einen Schlaf von nur etwa 2 Stunden veranlafst wird, eine sehr erhebliche sei.

Hierbei ist zu berücksichtigen, dafs aus äufseren Gründen[3]) die 4stündige Nachperiode erst etwa 1¼ Stunden nach geleisteter Arbeit begann, und während dieser nicht untersuchten Zwischenzeit der Hauptteil einer Nachwirkung aus der Arbeit sich geltend machen konnte. Im nächsten Versuch ist daher auf eine tunlichste Beschränkung dieser Zwischenzeit hingearbeitet worden.

Die Kohlensäureabgabe war in der Nachperiode gegen die Vorperiode etwas erhöht.

In der Arbeitsperiode, mit 8000 mkg stündlicher Leistung, waren H_2O und CO_2, wie zu erwarten, bedeutend gesteigert,

1) Die Zahlenangaben sind den untenstehenden Tabellen entnommen.

2) Die Temperatur im Zustrom ist mafsgeblicher als jene im Abstrom, da auf letztere unter Umständen (abends) die näher beim Abstrom befindliche elektrische Glühbirne einwirkt.

3) Die Vorbereitung des neuen Versuchs erforderte so lange Zeit.

nämlich H_2O von 36 auf fast 200 und CO_2 von etwa 28 auf 82 g stündlich, H_2O also um ca. 160 und CO_2 um ca. 54 g. In früheren Selbstversuchen des einen von uns (W.) war, durch 15000 mkg stündliche Arbeitsleistung, die Wasserdampfabgabe im Mittel um 77 (von 42 auf 119) und die Kohlensäureabgabe um 52 (von 34 auf 86 g/St.) in die Höhe gegangen.[1])

Versuch Nr. 2.

Donnerstag den 13. Juli 1905.

a) Vorperiode, im Kasten 8,30—12,30 Uhr vormittags.
Körpertemperatur 37,2° um 8,30 Uhr,
36,9° » 12,30 » .
10,55—11,25 Uhr geschlafen.
Ca. 40 g Schokolade gegessen, nichts getrunken.
Matratze + Kleidung wurden 15 g schwerer.

b) Arbeitsperiode, im Kasten 1,00—5,00 Uhr nachmittags. Arbeitsleistung 16000 mkg in 4 St., also 4000 mkg/St.
Körpertemperatur 37,1° um 1,00 Uhr,
37,5° » 5,00 » .
1,25 Uhr Glas Wasser getrunken und 2 Stullen gegessen, 3,35 Uhr Glas Wasser getrunken.
Im ganzen etwa 80 g Schokolade gegessen.
Matratze + Kleidung wurden 95 g schwerer.
Um 4,45 Uhr war die Arbeit beendet.

c) Nachperiode, im Kasten 5,35—9,35 Uhr nachmittags.
Körpertemperatur 37,5° um 5,35 Uhr,
37,1° » 9,35 » .
6,35—7,40 Uhr geschlafen.
Matratze + Kleidung wurden 35 g leichter.
Die Nachperiode hatte 50 Minuten nach Beendigung der Arbeit begonnen.

Resultat:

Die Wasserdampfabgabe ist in der Nachperiode gegen die Vorperiode deutlich gesteigert, nämlich bei Gleichbleiben der Lufttemperatur und Luftfeuchtigkeit von rund 46 auf 54 g/St.; die entsprechenden Kohlensäureabgaben zeigen keine Verschiedenheit.

Wegen der geringeren (halben) Leistung waren in der Arbeitsperiode die Wasserdampf- und Kohlensäureabgabe weniger als im ersten Versuch aufgehöht, nämlich die Wasserdampfabgabe von 46 auf 90 = um 44 und die Kohlensäureabgabe von 32 auf 59 = um 27 g stündlich durch 4000 mkg Leistung.

1) Dieses Archiv, Bd. 26, S. 32.

Versuch Nr. 3.

Freitag den 21. Juli 1905.

a) Vorperiode, im Kasten 8,00—12,00 Uhr vormittags.
Körpertemperatur 37,5° um 8,00 Uhr,
36,8° » 12,00 ».
11,00 Uhr Glas Wasser getrunken.
11,10—12,10 Uhr geschlafen:
Im ganzen etwa 60 g Schokolade gegessen.
Matratze + Kleidung wurden 45 g schwerer.

b) Arbeitsperiode, im Kasten 12,35—4,35 Uhr nachmittags.
Arbeitsleistung 20000 mkg in 4 St., also 5000 mkg/St.
Körpertemperatur 37,3° um 12,35 Uhr,
37,9° » 4,35 ».
2,30 Uhr Glas Wasser getrunken, 2 Stullen gegessen.
4,00 Uhr nochmals Glas Wasser getrunken.
Im ganzen ca 60 g Schokolade gegessen.
Matratze + Kleidung wurden 205 g schwerer.

c) Nachperiode, im Kasten 5,10—9,10 Uhr abends.
Körpertemperatur 37,5° um 5,10 Uhr.
5,30 Uhr zwei Schinkenstullen gegessen.
Matratze + Kleidung wurden 125 g leichter.

Resultat:

Ähnlich wie im zweiten Versuch, wenn auch in etwas geringerem Maſse, ist auch hier die Wasserdampfabgabe der Nachperiode (mit 50) gegen die Vorperiode (mit 45 g/St.) unzweifelhaft gesteigert.

Gleichzeitig läſst die Kohlensäureabgabe in der Nachperiode ein starkes Anwachsen (von 33 auf 40 g/St.) erkennen, welches aber auf Nahrungsaufnahme zurückzuführen sein dürfte. Um hierüber ins klare zu kommen, soll während eines vierten Versuchs überhaupt keine Nahrungsaufnahme erfolgen und die Arbeit auſserhalb des Kastens geleistet werden, so daſs sich die Nachperiode ohne gröſsere Zwischenzeit an die Arbeitsperiode anschlieſsen kann.

Die Arbeitsperiode brachte eine Steigerung der Wasserdampfabgabe von 45 auf 172 = um 127 und der Kohlensäureabgabe von 33 auf 80 = um 47 g stündlich durch 5000 mkg Leistung.

Versuch Nr. 4.

Montag den 31. Juli 1905.

a) Vorperiode, im Kasten 10,30—2,30 Uhr mittags.
Herr Schmidt hat früh 8 Uhr Kaffee getrunken und iſst eine belegte Stulle um 10 Uhr. Von da ab bis 8 Uhr abends unterbleibt jegliche Nahrungsaufnahme.

b) Arbeitsperiode, auſserhalb des Kastens 2,35—3,35 Uhr.
Arbeitsleistung in dieser Stunde 28750 mkg.

c) Nachperiode, im Kasten 3,48—7,48 Uhr abends.

Die Nachperiode hatte 13 Minuten nach Beendigung der Arbeit begonnen.

Resultat:

Die Wasserdampfabgabe in der Nachperiode ist wiederum gesteigert gegen die Vorperiode, nämlich von rund 37 auf 44 g/St., und es kann daher diese Steigerung wohl als gesetzmäfsige Nachwirkung der Arbeit angesprochen werden.

Die Kohlensäureabgabe war in den beiden Ruheperioden diesmal nicht verschieden, weshalb wohl der im dritten Versuch konstatierte höhere Wert der Nachperiode auf Zufälligkeiten fufst.

In den folgenden Versuchsreihen wurde von vornherein auf Erhebung der Kohlensäureabgabe verzichtet.

II. Versuche Nr. 5—7.

„Der Respirationskasten wird nicht ventiliert."

Jeder Versuch besteht aus drei einstündigen Perioden.

Herr Dr. Brunner ruht zunächst 1 Stunde im Kasten (Vorperiode) — arbeitet dann eine Stunde ebenda oder auch, in Versuch Nr. 6 und 7, aufserhalb des Kastens (Arbeitsperiode, Leistung durchweg 14000 mkg) —, um schliefslich nochmals 1 Stunde im Kasten zu ruhen (Nachperiode). Die Versuche wurden durchweg am Nackten vorgenommen[1]), die Arbeitsleistung führte daher nie zu Schweifsbildung.

In der Zwischenzeit zwischen je zwei Perioden, welche auf etwa 10 Minuten bemessen wird, bleibt der Kasten nach dem Heraustreten Dr. Brunners geöffnet, um mittels eines elektrischen Ventilators energisch gelüftet zu werden, damit die Feuchtigkeit der Kastenluft tunlichst wieder auf ihren Anfangsstand sinke.

Verglichen werden die Steigerungen der Luftfeuchtigkeit des im Kasten abgesperrten Luftvolums bzw. die hieraus zu berechnenden Abgaben in der Vor- und Nachperiode.

1) Die Vornahme der Versuche geschah um deswillen am Nackten, um die Wägungen der Kleider vor und nach den Versuchen und die hierdurch veranlafsten, etwas unsicheren Korrekturen der Abgabe zu umgehen. In diesen Versuchen mufste geheizt werden, nicht nur der Kasten (durch elektrische Fufsbodenheizung), sondern, wie sich herausstellte, am besten das ganze Zimmer.

Versuch Nr. 5.

Dienstag den 18. Juli 1905.

Der Kasten wurde elektrisch, durch Fufsbodenheizung; das Zimmer im übrigen nicht geheizt. Während der ganzen Versuchszeit lief im Kasten ein elektrischer Ventilator als Luftmischer und war so aufgestellt, dafs Herr Dr. Brunner möglichst wenig durch Zug belästigt wurde. Die Ablesungen der Luftfeuchtigkeit geschahen an einem gut justierten Koppeschen Instrument.

Bei gleicher Temperatur und Feuchtigkeit der Kastenluft zeigt sich auch hier wieder die Ruhe nach getaner Arbeit durch eine höhere Wasserzahl gekennzeichnet. In der einstündigen Vorperiode wurden rund 35, in der einstündigen Nachperiode aber 41 g Wasserdampf abgegeben. Die Zahl 105 für die einstündige Arbeitsperiode ist unsicher (zu niedrig) wegen Kondensation.

Die Viertelstundenwerte der Abgabe waren für die drei Perioden folgende:

Vorperiode = 9,5 + 9,1 + 7,7 + 8,4 = 34,7 g Wasserdampf,
Nachperiode = 13,7 + 10,5 + 8,4 + 8,4 = 41,0 g »
Arbeit = 15,8 + 21,0 + 31,5 + 36,4(?) = 104,7(?) g » .

Es hat hiernach den Anschein, als ob die Nachwirkung $^{3}/_{4}$ Stunden dauerte, aber sich hauptsächlich auf die erste Viertelstunde konzentrierte.

Da die Wasserdampfabgabe während der Arbeit nicht in Untersuchung stand, wurde in der Folge die Arbeit aufserhalb des Kastens geleistet und so jegliche Kondensation von den Kastenwandungen ferngehalten.

Versuch Nr. 6.

Donnerstag den 20. Juli 1905.

Die elektrische Fufsbodenheizung des Kastens ist aufser Betrieb, dafür wird das ganze Zimmer geheizt (Autostat-Gasheizung) Der Ventilator ist wie beim vorigen Versuch in Tätigkeit. Die Luftfeuchtigkeit im Kasten wird aufser mittels eines Koppeschen Hygrometers noch mit Hilfe eines Afsmannschen Aspirationspsychrometers gemessen.

Die Viertelstundenwerte der Abgabe waren für die Vor- und Nachperiode:

1. Nach Mafsgabe des Koppeschen Instruments:
   Vorperiode = 13,3 + 18,9 + 12,6 + 15,4 = 60,2 g H_2O,
   Nachperiode = 29,4 + 15,4 + 11,2 + 7,7 = 63,7 g H_2O.
2. Nach Mafsgabe des Afsmannschen Instruments:
   Vorperiode = 17,5 + 15,4 + 11,2 + 9,1 = 53,2 g H_2O,
   Nachperiode = 29,4 + 11,2 + 12,6 + 9,1 = 62,3 g H_2O.

Also auch hier wieder ergibt sich, besonders bei Anwendung des zuverlässigeren (Afsmannschen) Instruments, eine wesentliche Steigerung der Abgabe zugunsten der Nachperiode.

Das Plus wäre vermutlich noch bedeutender bei gleichmäfsiger gestalteten Vorbedingungen. Aber es ist natürlich, dafs das abgesperrte Luftvolum in der Nachperiode durch die vermehrte Abgabe eine vermehrte Steigerung seiner Feuchtigkeit erfuhr, welche ihrerseits wiederum retardierend auf die weitere Abgabe wirken mufste. Die Lufttemperaturen konnten in beiden Fällen ja so gut wie gleich gehalten werden (30,1° und 30,0° im Mittel), aber im zweiten Fall mufste die Luftfeuchtigkeit alsbald ansteigen und am Schlufs einen erheblich höheren Wert repräsentieren.

Die Luftfeuchtigkeit betrug nach Koppe:

Vorperiode:	Anfang 35,	Ende 61,	Mittel 47%,
Nachperiode:	» 37,	» 66,	» 54%,

und nach Afsmann:

Vorperiode:	Anfang 44,	Ende 67,	Mittel 56%,
Nachperiode:	» 44,	» 72,	» 60%.

Daher läfst sich auch nicht behaupten, die Nachwirkung müsse sich hier auf die erste Viertelstunde beschränkt haben, obwohl die obigen Zahlen dies nahezulegen scheinen. Denn bereits nach der ersten Viertelstunde war die relative Luftfeuchtigkeit während der Nachperiode erheblich, d. h. um 5—10% über den entsprechenden Wert der Vorperiode hinausgegangen, und zwar eben infolge der starken Nachwirkung aus der Arbeit auf die Abgabe. Gerade hierdurch wird deutlich, dafs der Ruhende nach getaner Arbeit den Feuchtigkeitsgehalt der Zimmerluft mehr als der dauernd Untätige in die Höhe treibt.

Eine letzte Wiederholung des Versuchs führte zu keinem anderen Resultat.

Versuch Nr. 7.

Donnerstag den 27. Juli 1905.

Die Art der Heizung war die gleiche wie beim vorangegangenen Versuch. Auch wurde wiederum sowohl Koppes Hygrometer wie das Afsmannsche Instrument beobachtet. Der Ventilator war diesmal nicht beständig in Betrieb, sondern jedesmal nur etwa 10 Sekunden vor einer Ablesung. Hierdurch sollte vermieden werden, dafs Herrn Dr. Brunner des öfteren ein Luftzug belästigte. Die Steigerung der Wasserdampfabgabe wird hier nur beim ersten Viertelstundenwert deutlich (17,5 gegen 7,7 nach Afsmann und 16,1 gegen 12,6 g/St. nach Koppe), im ganzen aber verwischt, was wohl in der ungenügenden Luftmischung begründet ist.

Wie lange die Steigerung der Abgabe anhält, läfst sich aus den zuletzt mitgeteilten Versuchen schwer mit Sicherheit ermessen, weil nach dem Prinzip, welches diesen Versuchen zugrunde lag, die relative Feuchtigkeit der Kastenluft gröfser wurde und so eine Depression der Abgabe herbeiführte, die um so gröfser ausfiel und um so rascher eintrat, je gröfser die fragliche Nachwirkung war. Hiernach möchte anzunehmen sein, die Nachwirkung sei nach längstens 3/4 Stunden vorüber gewesen.

In den ersten Versuchsreihen waren die Bedingungen für die Vor- und Nachperiode jedoch gleichmäfsiger gestaltbar, und da zeigte es sich, dafs die Nachwirkung auf mehrere Stunden sich erstrecken kann. Denn in jenen Versuchen begann die Nachperiode erst eine halbe bis mehr als eine ganze Stunde nach dem Abschlufs der Arbeit in einem Falle sogar erst 1 Stunde und 20 Minuten nachher, und dauerte 4 Stunden; gleichwohl aber war eine Nachwirkung der Arbeit im positiven Sinne in keinem Falle zu verkennen.

Aus den mitgeteilten Versuchen ist somit zu schliefsen:

Die Wasserdampfabgabe des Menschen, welche während körperlicher Arbeit bekanntlich gesteigert zu sein pflegt, bleibt auch nach geleisteter Arbeit noch eine Zeitlang, bis zu mehreren Stunden, erhöht.

(Folgen die Tabellen S. 319—322.)

18. VII. 05. Dr. Brunner. Versuch I.

Zeit	Kasten Temp.	Kasten Rel. F. (Hygr.)	H_2O-Abgabe in g pro 15'	Bemerkungen
10^{h}	—	50	—	Ruhe
10^{5}	(24,3)	(51)	—	
10^{15}	24,9	53	9,5	
10^{30}	25,5	57	9,1	
10^{45}	25,7	61	7,7	
11^{h}	26	65	8,4	
H_2O-Abgabe für die Stunde			34,7	

Zeit	Kasten Temp.	Kasten Rel. F. (Hygr.)	H_2O-Abgabe in g pro 15'	Bemerkungen
11^{10}	—	48	—	Arbeit: 14000 mkg
11^{15}	(25)	(48)	—	
11^{25}	25,9	52	15,8	
11^{40}	26	64	21,0	
11^{55}	26,4	81	31,5	
12^{10}	26,7	100	36,4	12^{6} Fenster beschlagen
H_2O-Abgabe für die Stunde			104,7	

Zeit	Kasten Temp.	Kasten Rel. F. (Hygr.)	H_2O-Abgabe in g pro 15'	Bemerkungen
12^{20}	—	46	—	Ruhe
12^{25}	(25,5)	(46)	—	
12^{35}	26	50	13,7	
12^{50}	26	56	10,5	
1^{5}	26	61	8,4	
1^{20}	26,3	65	8,4	
H_2O-Abgabe für die Stunde			41,0	

20. VII. Versuch II. Dr. Brunner.

Zeit	Kasten Thermomet. trocken	Kasten Thermomet. feucht	Kasten psychr. Diff.	Kasten Rel. Feucht. Psychrom.	Kasten Rel. Feucht. Hygrom.	H_2O-Abgabe in g pro 15' Psychrom.	H_2O-Abgabe in g pro 15' Hygrom.	Bemerkungen
10^{15}	29,2	20,4	8,8	44,5	35			
10^{20}					(37)			
10^{25}					(38)			
10^{30}	30,0	22,3	7,7	51,2	40	17,5	13,3	
10^{35}					(42)			
10^{40}					(45)			
10^{45}	30,3	23,7	6,6	57,6	48	15,4	18,9	
10^{50}					(50)			
10^{55}					(52)			
11^{h}	30,6	24,7	5,9	61,8	53	11,2	12,6	
11^{5}					(56)			
11^{10}					(58)			
11^{15}	30,3	25,3	5	66,9	61	9,1	15,4	
H_2O-Abgabe für die Stunde						53,2	60,2	

Fortsetzung zu Versuch II.

Zeit	Kasten					H_2O-Abgabe in g pro 15′		Bemerkungen
	Thermomet.		spychr. Diff.	Rel. Feucht.				
	trocken	feucht		Psychrom.	Hygrom.	Psychrom.	Hygrom.	
12^{15}	29,5	20,5	9	43,8	37			
12^{20}					(43)			
12^{25}					(46)			
12^{30}	29,9	23,2	6,7	56,7	50	29,4	29,4	
12^{35}					(53)			
12^{40}					(55)			
12^{45}	30	24,2	5,8	61,9	57	11,2	15,4	
12^{50}					(—)			
12^{55}					(59)			
1^{h}	30,7	25,4	5,3	65,3	60	12,6	11,2	
1^{5}					(61)			
1^{10}					(64)			
1^{15}	30	25,9	4,1	72,2	66	9,1	7,7	
H_2O-Abgabe für die Stunde						62,3	63,7	

27. VII. 05. Versuch III. Dr. Brunner.

Zeit	Kasten					H_2O-Abgbe in g pro 15′		Bemerkungen
	Thermomet.		spychr. Diff.	Rel. Feucht.				
	trocken	feucht		Psychrom.	Hygrom.	Psychrom.	Hygrom.	
10^{h}	26,7	21,3	5,4	61,9	48			
10^{5}					(50)			
10^{10}					(51)			
10^{15}	27,4	22,2	5,2	63,7	53	7,7	12,6	
10^{20}					(55)			
10^{25}					(56)			
10^{30}	28,3	23,2	5,1	65,0	56	8,4	10,5	
10^{35}					(57)			
10^{40}					(58)			
10^{45}	28,5	23,9	4,6	68,3	59	7,7	7,0	
10^{50}					(61)			
10^{55}					(64)			
11^{h}	28,6	24,7	3,9	72,8	66	9,1	14,0	
H_2O-Abgabe für die Stunde						32,9	44,1	

Fortsetzung zu Versuch III.

Zeit	Kasten: Thermomet. trocken	Kasten: Thermomet. feucht	Kasten: psychr. Diff.	Kasten: Rel. Feucht. Psychrom.	Kasten: Rel. Feucht. Hygrom.	H_2O-Abgabe in g pro 15′: Psychrom.	H_2O-Abgabe in g pro 15′: Hygrom.	Bemerkungen
12^{h}	26,4	20,8	5,6	60,4	54			
12^{5}					(57)			
12^{10}					(58)			
12^{15}	27,3	22,6	4,7	66,9	60	17,5	16,1	Zimmertemp. 27,6° C
12^{20}					(61)			
12^{25}					(62)			
12^{30}	27,5	23,2	4,3	69,6	63	6,3	7,0	Zimmertemp. 27,8° C
12^{35}					(63)			
12^{40}					(63)			
12^{45}	28,9	24,1	4,8	67,3	63	5,6	9,1	Zimmertemp. 29,2° C
12^{50}					(63)			
12^{55}					(63)			
1^{h}	28,7	24,5	4,2	70,9	65	5,6	2,8	
				H_2O Abgabe für die Stunde		35,0	35,0	

Versuche 1—4. Cand. med. Schmidt. (4 stünd. Perioden.)

Zeit	Ventilation: Temp. des Einstr.	Ventilation: Temp. des Ausstr.	Ventil.-Größe in 4 Std. cbm	Relat. Feucht. im Kasten Mittel	H_2O- Abgabe in g pro Std.	CO_2- Abgabe in g pro Std.	Bemerkungen
11^{h}	20,7	21,2	—	—	—	—	Versuch 1. 7. VII.
3^{h}	21,0	22,4	141,6	49,95	35,5	27,5	
3^{35}	21,2	23,0	—	—	—	—	Arbeit (32000 mkg in 4 Std.)
7^{35}	20,6	23,0	142,6	59,57	197,0	81,5	Intervall: 60′.
8^{35}	21,0	23,0	—	—	—	—	
12^{35}	21,1	23,2	143,4	54,9	36,2	29,3	
8^{30}	20,6	22,0	—	—	—	—	Versuch 2. 13. VII.
12^{30}	21,1	22,6	142	67,00	45,9	32,4	
1^{h}	20,8	23,0	—	—	—	—	Arbeit (16000 mkg in 4 Std.)
5^{h}	21,1	23,1	144,2	75,53	89,5	58,6	Intervall: 35′.
5^{35}	21,1	23,0	—	—	—	—	
9^{35}	20,7	23,0	146,7	66,56	54,3	32,7	

Zeit	Ventilation			Relat. Feucht. im Kasten Mittel	H_2O-	CO_2-	Bemerkungen
	Temp. des		Ventil.-Gröfse in 4 Std. cbm		Abgabe in g pro Std.		
	Einstr.	Ausstr.					
8h	18,0	19,7	—	—	—	—	Versuch 3. 21. VII.
12h	19,9	21,6	142	68,5	45,5	33,5	
12^{35}	19,9	21,7	—	—	—	—	Arbeit (20000 mkg in 4 Std.,
4^{35}	20,5	22,8	144	71,5	171,7	80,4	Intervall: 35'.
5^{10}	20,6	22,2	—	—	—	—	
9^{10}	20,3	22,0	146	65,14	50,2	40,5	
10^{30}	19,8	21,8	—	—	—	—	Versuch 4. 31. VII.
2^{30}	20,4	22,3	142,7	62,32	37,3	31,8	
3^{48}	20,5	22,1	—	—	—	—	Arbeit aufserhalb d. Kastens
7^{48}	20,8	23,0	144,9	60,42	43,6	31,9	in 1 Stunde: 28750 mkg.
							Intervall: einige Minuten.

Organeiweifs und Nahrungseiweifs.

Von

Dr. Ulrich Friedemann,
Assistenten am Institut.

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Berlin. Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Rubner.)

Die spezifischen biologischen Reaktionen, welche die Forschung auf dem Immunitätsgebiet aufdeckte, gestatten bekanntlich Stoffe zu differenzieren, die den chemischen Methoden gegenüber sich durchaus gleichartig verhalten. Gelingt es doch, nicht nur Unterschiede zwischen den Eiweifskörpern verschiedener Arten, sondern auch bei der gleichen Spezies individuelle Differenzen in der Zusammensetzung gewisser Zellen und Stoffe nachzuweisen.

So verhalten sich die roten Blutzellen verschiedener Ziegen gegenüber einem durch Injektion von Ziegenblut bei Tieren der gleichen Spezies erzeugten Isolysinserum durchaus ungleichartig. (Ehrlich und Morgenroth.)[1] Landsteiner[2]) beobachtete beim Menschen normale Isoagglutinine und Weichardt[3]) konnte auch die Sera verschiedener menschlicher Individuen durch die erzeugten Präzipitine differenzieren. Aber auch die aus verschiedenen Organen desselben Organismus stammenden Eiweifskörper weisen gewisse Verschiedenheiten bei der Immunisierung auf.

1) Berliner Klin. Wochenschr., 1900, Nr. 21.

2) Zentralbl. f. Bakt. 1900. — Wiener Klin. Wochenschr., 1901, Nr. 46.

3) Hygien. Rundschau, 1903, S. 756.

Es konnte bei dieser grofsen Feinheit der biologischen Reaktionen aussichtsvoll erscheinen, auch Veränderungen der Säfte des Körpers, welche unter bestimmten Bedingungen eintreten, mit Hilfe der Präzipitinreaktion zu studieren, und Herr Geheimrat Rubner gab mir daher die Anregung, das Serum von hungernden und fressenden Hunden mit der biologischen Methode zu vergleichen.

Dieser Versuch knüpft an eine alte Streitfrage an, welche in der Lehre von der Ernährung und vom Stoffwechsel eine grofse Rolle gespielt hat und auch heute noch nicht entschieden ist. Liebig vertrat bekanntlich die Ansicht, dafs das Eiweifs der Nahrung dazu diene, die bei der Muskelarbeit zerfallenden Zellen des Organismus zu regenerieren, und dafs der Stoffwechsel nur durch den Zerfall und Wiederaufbau organisierter Substanz zu erklären sei. Nachdem dieser Theorie vor allem durch die experimentellen Arbeiten C. Voits der Boden entzogen war, wurde ihr Kernpunkt in veränderter Form von Pflüger wieder zum Mittelpunkt seiner bekannten Theorie des Stoffwechsels gemacht. Nicht die Zellen selbst zerfallen bei den Stoffwechselvorgängen, sondern das Molekül der lebenden Substanz, welches aufserordentlich labil ist und sich fortwährend zersetzt und wieder aufbaut. Demgegenüber hatte C. Voit schon längere Zeit vorher die Ansicht ausgesprochen, dafs der Zerfall der lebendigen Substanz durch die Nahrungszufuhr nicht gesteigert werden könne, und dafs daher beim Stoffwechsel das Nahrungseiweifs nicht erst in Organeiweifs umgewandelt, sondern direkt unter dem Einflufs der Zellen verbrannt würde. C. Voit stützte seine Meinung vor allem auf die Tatsache, dafs das in der Nahrung zugeführte Eiweifs vom Organismus so aufserordentlich leicht verbrannt wird, während im Hunger das Tier seinen Eiweifsbestand nach Möglichkeit zu erhalten bestrebt ist. Einen exakten Ausdruck für dieses Verhalten gab aber erst die energetische Betrachtungsweise Rubners. Die fundamentale Tatsache, dafs beim hungernden Hunde durch eine nicht zu reichliche Eiweifsmahlzeit die Wärmeproduktion nicht gesteigert wird, kann nur unter der Annahme erklärt werden, dafs der hungernde Hund seinen Energiebedarf in erster Linie

durch Verbrennung des Fettes deckt, während der mit Eiweifs gefütterte Hund zunächst dieses angreift. Es folgt daraus, dafs das Eiweifs des hungernden Organismus schwerer, das des gefütterten aber leichter verbrennlich als Fett ist, und es unterliegt keinem Zweifel, dafs diese Tatsache mit der Voitschen Unterscheidung vom zirkulierenden Nahrungseiweifs und dem Organeiweifs gut zu vereinen ist. Auch Krehl[1]) nimmt neuerdings an, dafs die Eiweifsspaltungsprodukte in der Darmwand zunächst zu leicht verbrennlichen Verbindungen zusammengesetzt werden. Immerhin sind die vorliegenden Tatsachen anch anderer Deutung fähig, und es erschien daher angezeigt, die Frage des zirkulierenden Eiweifses mit einer neuen Methode zu studieren.

Man kann annehmen, dafs am Ende der Hungerzeit das Nahrungseiweifs aus der Blutbahn verschwunden ist und der Hund, sobald er sein Fett verloren hat, vorwiegend von seinem Organeiweifs zehrt. Besteht also ein Unterschied zwischen zirkulierendem Eiweifs und Organeiweifs, so konnte möglicherweise das Serum des gut gefütterten Hundes und das eines Tieres im extremen Hunger gewisse Differenzen aufweisen.

Um individuelle Unterschiede auszuschliefsen, wurde zu allen diesen Versuchen derselbe Hund benutzt, welcher abwechselnd längeren Hungerperioden (gewöhnlich drei Wochen) ausgesetzt und inzwischen reichlich mit Pferdefleisch ernährt wurde. Am Ende jeder Periode wurde dem Versuchstier Blut entnommen, mit dessen Serum Kaninchen in steigenden Dosen immunisiert wurden. Die resultierenden Immunsera wurden sodann in ihren Reaktionen auf die Sera des fressenden und hungernden Hundes geprüft.

Da natürlich in allen Fällen präzipitierende Sera für Hundeserum zu erwarten waren, so konnten Aufschlüsse nur von der Anwendung der von Ehrlich und Morgenroth in die Immunitätslehre eingeführten spezifischen Absorptionsmethode erwartet werden. In der Ausdrucksweise der Ehrlichschen Seitenkettentheorie mufste sicherlich das Serum des Hundes bei Nahrung

1) Pathologische Physiologie, 3. Auflage, S. 372.

und im Hunger eine grofse Zahl von Rezeptoren gemeinsam haben, während den verschiedenen Zuständen gewisse Partialrezeptoren eigentümlich sein konnten. Alle diese Rezeptoren können bei der Immunisierung bestimmte, auf sie eingestellte Präzipitine erzeugen. Es wurden daher die Immunsera mit dem Hundeserum versetzt, die entstehenden Niederschläge abzentrifugiert und nun geprüft, ob der Präzipitingehalt dabei für das Serum des hungernden und gefütterten Hundes in gleicher Weise abnimmt.

I. Versuch.

Einem Terrier vom Gewicht 6,7 kg wird, nachdem er seine gewöhnliche Kost genossen, Blut abgelassen und das Serum (a) zur Immunisierung eines Kaninchens A verwandt.[1]) Dasselbe erhält am:

3. IV. 05 1 ccm intravenös,
5. IV. 05 2 » »
8. IV. 05 3 » »
11. IV. 05 5 » »
15. IV. 05 4 » » .

Am 22. IV. wird das Kaninchen entblutet.

Kaninchen B wird mit dem Serum b desselben Hundes gespritzt, nachdem derselbe 14 Tage gehungert hat. Es erhält am:

17. IV. 05 1 ccm intravenös,
19. IV. 05 2 » »
22. IV. 05 3 » »
25. IV. 05 5 » »
29. IV. 05 4 » » .

Am 5. V. Entblutung.

Die Austitrierung der Sera ergab als Fällungsgrenze:

1. Serum A	+ 1 ccm Serum a (1 : 100)	+ 1 ccm Serum b (1 : 100)
1 ccm (1 : 32)	deutliches Präzipitat	deutliches Präzipitat
1 ccm (1 : 64)	schwaches Präzipitat	schwaches Präzipitat
2. Serum B	+ 1 ccm Serum a (1 : 100)	+ 1 ccm Serum b (1 : 100)
1 : 16	deutlich	deutlich
1 : 32	schwach	schwach

Serum B ist also etwas schwächer als Serum A. Beide weisen aber keine Differenzen gegenüber Serum a und b auf.[2])

1) Die Hundesera wurden zur Konservierung mit 0,25 % Karbol versetzt.

2) Die Röhrchen kamen für 3 Stunden in den Brutschrank und standen dann bis zum folgenden Tag im Eisschrank.

Der Absorptionsversuch wurde nun in folgender Weise angestellt:

I. Serum A:

1. 1 ccm Serum A + 4 ccm Serum a (1:10) + 3 ccm NaCl 0,85 %,
2. 1 » » » + 4 » » b (1:10) + 3 » » 0,85 %,
3. 1 » » » + 7 » NaCl 0,85 %.

II. Serum B:

1. 1 ccm Serum B + 4 ccm Serum a (1:10) + 3 ccm NaCl 0,85 %,
2. 1 » » » + 4 » » b (1:10) + 3 » » 0,85 %,
3. 1 » » » + 7 » NaCl 0,85 %.

3 Stunden bei 37°, dann im Eisschrank. Die Niederschläge werden abzentrifugiert und die klaren Zentrifugate nunmehr austitriert. Die Lösungen 3 sind Kontrollen.

I. Serum A.

1. Nach Absorption mit a:

Serum	Serum a 0,025 ccm	Serum b 0,025 ccm
1 : 16	leichte Trübung	leichte Trübung
1 : 32	0	0
1 : 64	0	0

Volum: 2 ccm.

2. Nach Absorption mit b:

Serum	Serum a 0,025 ccm	Serum b 0,025 ccm
1 : 16	ganz feine Trübung	ganz feine Trübung
1 : 32	0	0
1 : 64	0	0

3. Kontrolle:

Serum	Serum a 0,025 ccm	Serum b 0,025 ccm
1 : 16	+++	+++
1 : 32	+++	+++
1 : 64	0	0

II. Serum B.

1. Nach Absorption mit a:

Serum	Serum a 0,025 ccm	Serum b 0,025 ccm
1 : 16	ganz feine Trübung	ganz feine Trübung
1 : 32	0	0
1 : 64	0	0

2. Nach Absorption mit b:

Serum	Serum a 0,025 ccm	Serum b 0,025 ccm
1 : 16	ganz feine Trübung	ganz feine Trübung
1 : 32	0	0
1 : 64	0	0

3. Kontrolle:

Serum	Serum a 0,025 ccm	Serum b 0,025 ccm
1 : 16	+++	+++
1 : 32	+?	+?
1 : 64	0	0

Dieser Versuch hat auch bei Anwendung der Absorptionsmethode keinen Unterschied zwischen dem Serum des hungernden und des fressenden Hundes ergeben. Allerdings mufs berücksichtigt werden, dafs möglicherweise die Dauer der Hungerperiode (14 Tage) nicht ausreichte, um einen Wechsel in der Zusammensetzung des Serums zu erzeugen. Ferner wäre es möglich, dafs die ziemlich hochgetriebene Immunisierung etwaige Differenzen verdecken könnte. Um bei der Absorption eine stärkere Abnahme des Präzipitingehaltes zu erzielen, ist es nämlich notwendig, die hochwertigen Sera ziemlich stark zu verdünnen, und es wäre möglich, dafs dadurch etwaige in geringer Menge vorhandene Partialpräzipitine dem Nachweis entgehen können. Infolgedessen wurde in einigen weiteren Versuchen die Methodik in der Weise abgeändert, dafs die unverdünnten Sera durch mehrmalige Absorption mit einem Serum (a oder b) von ihren Präzipitinen befreit und nunmehr auf Fällung gegenüber dem andern Serum untersucht wurden. Da sich jedoch auf diesem Wege irgend eine Differenz nicht ergab, so sei von der ausführlichen Mitteilung dieser Versuche abgesehen.

Nun haben aber Falta und Nöggerath[1]) und neuerdings Friedberger und Moreschi[2]) beobachtet, dafs die Differenzen, welche agglutinierende Sera gegenüber verschiedenen Typhus-

1) Deutsches Archiv f. klin. Medizin, Bd. 83.

2) Berliner klin. Wochenschr. 1905, Nr. 45.

stämmen aufwiesen, nur im Beginn der Immunisierung bestanden und sich mit dem Fortschreiten derselben verwischten. Es war daher möglich, dafs auch für den vorliegenden Zweck niederwertige Sera brauchbarere Verhältnisse bieten würden als höherwertige. Aus diesen Gesichtspunkten wurden die folgenden Versuche unternommen.

Versuch II.

Der Hund erhält 3 Tage lang je 500 g Pferdefleisch. Dann Blutentnahme (Serum a_1).

Kaninchen A[1]) erhält am:

29. V. 05	1 ccm	Serum	a_1	intravenös,
31. V. 05	2	»	»	»
2. VI. 05	3	»	»	»
5. VI. 05	3	»	»	»

Am 13. VI. Entblutung.

Der Hund hungert nunmehr 3 Wochen; dann Blutentnahme (Serum b_2).

Kaninchen B erhält am:

22. VI. 05	1 ccm	Serum	b_2	intravenös,
24. VI. 05	2	»	»	»
26. VI. 05	3	»	»	» .

Am 3. VII. Blutentnahme.

Titer der Sera:

Serum A fällt die Sera a und b in der Verdünnung 1 : 6 stark, in stärkeren Verdünnungen nicht mehr.

Serum B_2 fällt Serum b_2 etwas stärker als a_2, nämlich in der Verdünnung 1 : 9, während es a nur bis 1 : 6 fällt.

Es folgt nunmehr der Absorptionsversuch:

I. Serum A_2:

1. 3 ccm Serum A_2 + 3 ccm Serum a_2 (1 : 10),
2. 3 » » A_2 + 3 » » b_2 (1 : 10).
3. 3 » » A_2 + 3 » NaCl 0,85 %.

II. Serum B_2:

1. 3 ccm Serum B_2 + 3 ccm Serum a_2 (1 : 10),
2. 3 » » B_2 + 3 » » b_2 (1 : 10),
3. 3 » » B_2 + 3 » NaCl 0,85 %.

3 Stunden bei 37°, 24 Stunden Eisschrank. Dann wird zentrifugiert und austitriert.

---

1) Es wurden selbstverständlich stets frische Kaninchen benutzt. Die Buchstaben A, a und B, b deuten nur den Ernährungszustand des Hundes an.

I. Serum A_2.

1. Nach Absorption mit a_2:

Serum	Serum a_2 0,025 ccm	Serum b_2 0,025 ccm
1 : 4	0?	0?
1 : 6	0	0
1 : 9	0	0

2. Nach Absorption mit b_2:

Serum	Serum a_2 0,025 ccm	Serum b_2 0,025 ccm
1 : 4	geringer, aber deutlicher Niederschlag	0
1 : 6	0	0
1 : 9	0	0

3. Kontrolle:

Serum	Serum a_2 0,025 ccm	Serum b_2 0,025 ccm
1 : 4	+++	+++
1 : 6	+++	+++
1 : 9	0	0

II. Serum B.

1. Nach Absorption mit a:

Serum	Serum a_2 0,025 ccm	Serum b_2 0,025 ccm
1 : 4	Trübung	Trübung
1 : 6	0?	Trübung
1 : 9	0	0?

2. Nach Absorption mit b:

Serum	Serum a_2 0,025 ccm	Serum b_2 0,025 ccm
1 : 4	Trübung	Trübung
1 : 6	Trübung	Trübung
1 : 9	0	Trübung
1 : 13,5	0	0

3. Kontrolle:

Serum	Serum a_2 0,025 ccm	Serum b_2 0,025 ccm
1 : 6	+++	+++
1 : 9	+?	+++
1 : 13,5	0	+?
1 : 20	0	0

Dieser Versuch hat in der Tat eine gewisse Differenz in dem Serum a des fressenden und dem Serum b des hungernden Hundes ergeben. Zunächst wurde Serum b von seinem homologen Serum B stärker gefällt als a. Da sich jedoch mit der Absorptionsmethode Partialpräzipitine für b nicht nachweisen liefsen, so mufs dieser Unterschied wohl auf eine durch irgendwelche Einflüsse verringerte Fällbarkeit des Serums b bezogen werden.

Wichtiger ist dagegen, dafs im Serum A sich nach Absorption mit Serum b ein Partialpräzipitin für a nachweisen liefs. Dies läfst allerdings die Deutung zu, dafs im Serum a des fressenden Hundes gewisse Stoffe enthalten sind, die dem Serum des hungernden Hundes fehlen, und es fragte sich nun, ob diese Differenz wirklich mit der Nahrung zusammenhängt.

Zunächst war daran zu denken, dafs möglicherweise Pferdeiweifs aus der Nahrung unverändert den Darm passiert haben könnte, wie dies ja bei überreichlicher Ernährung beobachtet worden ist. In der Tat gab 1 ccm des Serums des Kaninchens A mit Perdeserum (1 : 100) ein deutliches Präzipitat, während Serum B mit Pferdeserum nicht reagierte. Um nun diese Annahme zu prüfen, wurde der Hund reichlich mit Pferdefleisch gefüttert, und mit einem gegen Pferdeserum spezifischen Kaninchenserum sein Blutserum auf die Anwesenheit von Pferdeeiweifs geprüft. Es stellte sich dabei jedoch kein Niederschlag ein. Wir müssen also schliefsen, dafs entweder aus zufälligen Gründen bei dem ersten Versuch Pferdeeiweifs den Darm unverändert passierte, oder aber, dafs es sich beim Serum A um eine Mitpräzipitation handelte, wie sie ja nicht selten beobachtet wird.

Schliefslich wäre es nicht unmöglich, dafs das Nahrungseiweifs die Darmwand in einer Formpassiert, in der es zwar nicht mehr präzipitabel, aber noch zur Erzeugung von Antikörpern befähigt, also präzipitogen ist. Eine sichere Entscheidung darüber läfst sich auf Grund dieser Versuche nicht fällen.

Der folgende Versuch zeigt jedoch, dafs höchstwahrscheinlich die gefundenen Differenzen nicht auf den Ernährungszustand des Hundes bezogen werden können.

Versuch III.

Der Hund hungert zunächst 3 Wochen, darnach wird Blut entnommen und das Serum b einem Kaninchen B injiziert.

Am 29. IX. 05 1 ccm Serum b intravenös,
» 2. X. 05 2 » » b »
» 4. X. 05 3 » » b ».

Am 13. X. Blutentnahme.

Der Hund erhält nunmehr mehrere Tage 500 g Pferdefleisch täglich. Das Blutserum a wird sodann einem Kaninchen A eingespritzt, und zwar am:

5. X. 05 1 ccm Serum a intravenös,
7. X. 05 2 » » a »
9. X. 05 3 » » a ».

Am 18. X. Blutentnahme.

Serum B fällt 0,025 ccm der Sera a und b (Volumen 2 ccm) in der Verdünnung 1:4 deutlich. Zur Absorption werden angesetzt:

1. 6 ccm Serum B + 1 ccm Serum a (1:3),
2. 6 » » B + 1 » » a (1:3),
3. 6 » » B + 1 » NaCl 0,85 %.

Nach Abzentrifugieren des Niederschlags ergibt die Austitrierung:

Serum B.

1. Nach Absorption mit a:

Serum	Hundeserum	a	b
1 : 2	0,05 ccm	0	0
1 : 3	0,05 »	0	0
1 : 4,5	0,05 »	0	0

2. Nach Absorption mit b:

Serum	Hundeserum	a	b
1 : 2	0,05 ccm	deutlich	0
1 : 3	0,05 »	0	0
1 : 4,5	0,05 »	0	0

3. Kontrolle:

Serum	Hundeserum	a	b
1 : 2	0,05 ccm	deutlich	deutlich
1 : 3	0,05 »	deutlich	deutlich
1 : 4,5	0,05 »	deutlich	etwas weniger deutlich
1 : 6,75	0,05 »	etwas weniger deutlich	undeutlich
1 : 10	0,05 »	0	0

Auch bei diesem Versuch ergab sich eine gewisse Differenz zwischen beiden Seris. Doch enthielt in diesem Falle das Serum des Kaninchens, welches mit dem Serum des hungernden Hundes immunisiert wurde, ein Partialpräzipitin für das Serum des genährten Hundes, also für das nicht zur Immunisierung benutzte Serum.

Ist dieses Resultat sehr schwer zu verstehen, so zeigten sich noch merkwürdigere Ergebnisse bei der Untersuchung des Kaninchenserums A. Es ergab sich nämlich die eigentümliche Tatsache, dafs nach Absorption mit dem homologen Serum b das Präzipitin für dieses in weit geringerem Grade geschwunden war als für a. Ähnliche Beobachtungen wurden schon früher bisweilen bei der Bakterienagglutination gemacht[1]) und in neuester Zeit ausführlich von Friedberger und Moreschi beschrieben. Wurde ein Kaninchen mit einem bestimmten Typhusstamm immunisiert, so lieferte es ein Serum, welches nach der Absorption mit dem homologen Stamme seinen Agglutiningehalt für einen andern Stamm in stärkerem Grade eingebüfst hatte, als für den zur Absorption benutzten. Friedberger und Moreschi[2]) knüpfen daran die Auffassung, dafs antigene und bindende Gruppen nicht identisch zu sein brauchten. Ohne auf die theoretische Seite dieser Frage hier eingehen zu können, sei nur bemerkt, dafs derartige Beobachtungen die aus den Absorptionsversuchen gezogenen Schlüsse sehr erschweren.

Das Resultat dieser Untersuchungen läfst sich dahin zusammenfassen, dafs höherwertige Immunsera irgendeine Differenz

1) Vgl. Paltauf, Die Agglutination bei Kolle-Wassermann, Bd. 4, 1.
2) l. c.

zwischen dem Serum des hungernden und des genährten Hundes nicht erkennen lassen. Wird die Immunisierung nicht so hoch getrieben, so verhalten sich die resultierenden Kaninchenimmunsera allerdings den Hundeseris gegenüber verschieden. Irgend eine klar übersehbare Beziehung zwischen der Konstitution der Immunsera und dem Ernährungszustand des Hundes, dessen Serum sie erzeugt hatte, liefs sich jedoch nicht feststellen.

Es mufs überhaupt zweifelhaft erscheinen, ob die geringen Differenzen auf wirkliche Schwankungen in der Zusammensetzung der Säftemasse des Hundes schliefsen lassen; denn es ist sehr wohl möglich, dafs auch nach der Blutentnahme eintretende Umstände Unterschiede sie bedingen können. So hat Klein[1]) kürzlich nachgewiesen, dafs auch gegen Hämoglobin Präzipitine erzeugt werden können, die mit den Serumpräzipitinen nicht identisch sind, und es ist daher möglich, dafs schon geringe Schwankungen im Hämoglobingehalt der Sera, der gerade bei Hunden sich nicht immer völlig vermeiden läfst, die präzipitogenen Eigenschaften des Hundeserums in qualitativer Hinsicht verändern kann.

Herrn Geheimen Medizinalrat Prof. Dr. Rubner erlaube ich mir, für die Anregung zu dieser Arbeit und das derselben entgegengebrachte Interesse meinen ergebensten Dank auszusprechen.

1) Zentralblatt f. Bakter. 39, Bd. 3 und 4.

Neue biologische Beziehungen zwischen Koli- und Typhusbakterien.
Zugleich ein Beitrag zur Lehre vom Aggressin.

Von

Dr. Gottlieb Salus.

(Aus dem Hygienischen Institut der deutschen Universität in Prag.
Vorstand: Prof. F. Hueppe.)

Nahezu zwei Jahrzehnte sind seit Escherichs[1]) grundlegenden Arbeiten über die Darmbakterien verstrichen; während dieser langen Zeit wurden dem Kolibazillus zahllose Versuche gewidmet und die aus diesen Studien hervorgegangene Literatur ist kaum mehr zu übersehen. Nichtsdestoweniger sind gerade jene Fragen, welche den Pathologen in erster Reihe interessieren müssen, auch heute noch offen, ob nämlich der Kolibazillus überhaupt ein Krankheitserreger sei und die weitere nach seinen Beziehungen zum Typhusbakterium, ob er mit diesem, wie schon in den neunziger Jahren Rodet, G. Roux[2]) und die Lyoner Schule wollten, identisch oder ihm verwandt oder gar von ihm total verschieden sei. Wenn es auch zu keiner Zeit an Antworten, bejahenden wie verneinenden, gefehlt hat, so blieb man doch nach keiner Richtung genügend

1) Escherich: Die Darmbakterien des Säuglings und ihre Beziehungen zur Physiologie der Verdauung. 1886, Stuttgart.

2) Roux et Rodet: Identité du bacille d'Eberth et du bacterium coli commune. Lyon, méd., 1891.

überzeugt, wie besonders das neuerliche Auftauchen der Identitätsfrage beweist. Und immer wieder war es die augenfällige Verwandtschaft mit dem Typhusbazillus, welcher das Colibakterium die ihm gewidmete besondere Aufmerksamkeit zu verdanken hatte.

Wenden wir uns zunächst der Frage nach den pathogenen Fähigkeiten des Kolibazillus zu.

Diese wurden zuerst in ebenso einwandfreier als vorsichtiger Weise von Hueppe[1]) im Zusammenhange mit einem Falle von Cholera nostras hervorgehoben; die Autoren, welche ihm nachfolgten, ließen jedoch diese Vorsicht außer acht, und es gab bald kaum ein Krankheitsbild mehr allgemeiner Natur, das man nicht auf diesen Spaltpilz glaubte beziehen zu können; man stützte sich dabei auf sein oft alleiniges Vorkommen in den Krankheitsherden, besonders bei Leichenbefunden. Es waren eben noch die Gefahren nicht gewürdigt, welche dem Beobachter drohen, wenn er einen soweit verbreiteten und auf den üblichen Nährböden so überaus leicht züchtbaren Darmsaprophyten mit einer Affektion glaubt in Beziehung bringen zu müssen. Erst später lernte man die postmortale Einwanderung, den Nosoparasitismus und das Überwuchertwerden anderer ätiologisch bedeutsamerer, aber den gewöhnlichen Nährsubstraten weniger angepaßter Bakterien kennen.[2]) Die durch Erkenntnis dieser Tatsachen immer sorgfältiger gewordene Kritik hat dann den größten Teil der nach Gilberts[3]) Vorgang als »Kolibazillosen« bezeichneten Affektionen wieder gestrichen. Heute ist man von jener Überschätzung weit entfernt und anerkennt nur mehr einzelne Affektionen als durch Koliinfektion bedingt namentlich gewisse Erkrankungen der Harnwege (Bakteriurie, ein Teil der »sauren Zystitiden«, Pyelitisfälle), dann die seltenen Koliseptikämien des frühesten Kindesalters

---

1) Hueppe, Berliner klin. Wochenschr., 1887.

2) Literatur in G. Salus: Über Bacterium coli. Sammelreferat Prager med. Wochenschrift, 1899.

Escherich, Zur Ätiologie d. Dysenterie, Zentralbl. f. Bakt., Bd. 26, 1899.

3) Gilbert, La coli-bacillose Traité de méd. et thérapeutique, Tom 1, 1895.

(Winckelsche Krankheit von Kamen[1]) Kowalewsky und Moro[2]), die ebenfalls sehr seltenen Septikämien durch Koli von den Harn- oder Gallenwegen aus und jene ruhrartigen Erkrankungen, welche Escherich[3]) als »colicolitis« bezeichnete und deren Beziehungen zur echten Ruhr und ihrem Erreger, dem Kruse-Shigaschen Bazillus, noch der Klärung bedürfen. Aber auch heute noch gibt es Skeptiker, die überhaupt die Existenz von Kolibazillosen zu leugnen geneigt sind, und man mufs zugestehen, dafs das meist recht vage Krankheitsbild nebst dem Vorkommen der Bazillen in den Krankheitsherden als ätiologisches Beweismaterial nicht mehr befriedigt, und man der Diagnose der Koliinfekte nur den Wert der Wahrscheinlichkeitsrechnung zubilligen könne. Deshalb versuchte Pfaundler[4]) 1898 die Agglutination als exaktes Beweismittel in die Diagnostik der Coliinfekte, speziell jener der Harnwege und der ruhrartigen Erkrankungen des Kindesalters einzuführen. Hiervon sagt Escherich: »Er zeigte, dafs die Bouillonkulturen der aus Harn gezüchteten Bazillen, mit dem Serum der betreffenden Patienten gemischt, noch in erheblicher Verdünnung die von Gruber experimentell bei Koliinfekten nachgewiesene Agglutination geben. Durch diese Tatsache war der überzeugende Nachweis erbracht, dafs die Kolibazillen des Harnes nicht, wie von Rovsing, Maxwell und Clarke behauptet wurde, bedeutungslose Nosoparasiten oder sekundäre Ansiedler sind, welche an die Stelle der eigentlichen Krankheitserreger getreten, sondern dafs die von ihnen gebildeten Toxine in den Körper eingedrungen sind und eine spezifische Reaktion desselben hervorgerufen haben. Es war damit zum ersten Male in der Pathologie des Menschen auch auf diesem Wege der Nachweis erbracht, dafs das Bact. coli für den Menschen pathogene Bedeutung

1) Kamen, Die Ätiologie der Winckelschen Krankheit, Zieglers Beiträge zur pathol. Anat., Bd. 14, 1896.

2) Kowalevsky und Moro, Klin.-therapeut. Wochenschr. 1901, Nr. 50.

3) Escherich und Pfaundler, Bacterium coli commune in Kolle-Wassermann, Handbuch der pathog. Mikroorganismen, Bd. II, S. 443.

4) Pfaundler, M. Zur Serodiagnostik im Kindesalter etc. Jahrbuch für Kinderheilkunde, Bd. 50, 1899.

gewinnen kann und zugleich die praktische Verwertung der später so erfolgreichen Serodiagnostik der Kolibazillose eröffnet.«

Aber dieser Auffassung von der Bedeutung der Agglutinine im Blutserum der Kranken kann man deshalb nicht beistimmen, weil sie mit den Toxinen, überhaupt mit der Infektion direkt in keinem Zusammenhange stehen, wie sie bekanntlich auch zur Immunität keine direkten Beziehungen haben. Die Entstehung der Agglutinine ist vielmehr lediglich der Ausdruck der Auflösung und Resorption von Leibesbestandteilen (vielleicht von Bestandteilen der Leibeshülle) der Bakterien einer gewissen Art. Dafs bei diesem biochemischen Vorgange direkte Beziehungen zur Infektion fehlen, geht zur Genüge daraus hervor, dafs man die höchsten Agglutinationswerte durch die Einverleibung abgetöteter Bazillen erhält; dafs man die Bazillen nach Paltauf[1]) auf beliebigem Wege auch stomachal einbringen kann, um Agglutininbildung zu erzielen, was bekanntlich für die Infektion nicht gilt. Auffallend wäre es auch, dafs die Agglutinationswerte für Typhus gerade beim kranken Menschen gegenüber den mit toten Bazillen behandelten Tieren meist verhältnismäfsig niedrige sind, während doch der Abdominaltyphus eine exquisite Menschenkrankheit ist. Sehr beredt sprechen auch für unsere Auffassung die schönen Versuche von Stäubli[2]), nach denen bei stärkerer initialer Infektion der Versuchstiere eine derartige Beeinträchtigung des Organismus erfolgt, dafs dieser Agglutinine gar nicht oder nur in geringem Mafse zu bilden vermag, während bei kleinen Anfangsgaben, die ohne Störung im Wohlbefinden vertragen wurden, ein rasches Einsetzen der biologischen Reaktion beobachtet werden konnte. Man hat es immer bedauert, dafs es nicht gelingen wollte, gesetzmäfsige Beziehungen zwischen der Schwere der Infektion und der Höhe der Agglutination aufzufinden; diese Erwartung mufs man überhaupt aufgeben, da die eingetretene Infektion (d. h. die bis zu sichtlicher

1) Paltauf, Agglutination im Handbuch von Kolle und Wassermann, Bd. IV.

2) Stäubli, Über die Bildung des Typhusagglutinins. Zentralbl. für Bakt., 1904, I. Bd. XXXVI., Nr. 2.

Schädigung des Organismus gediehene Invasion) für den biologischen Vorgang der Agglutininbildung geradezu ein Hemmnis bedeutet. Wenn überhaupt Beziehungen bestünden, so könnten Höhe der Agglutination und Schwere der Infektion nur in umgekehrtem Verhältnis zueinander stehen.

Immerhin bleibt die diagnostische Bedeutung des Phänomens indirekt insofern erhalten, als körperfremde Bazillen in der Regel nur bei gleichzeitiger Infektion zur Auflösung in den Geweben gelangen werden; aber ohne Ausnahme wird auch diese Regel nicht sein, und wenn man schon in Epidemiezeiten in den Fäces Gesunder und gesund Bleibender lebende Typhusbazillen gefunden hat, so wird der Schritt nicht allzuweit sein zu dem Zugeständnisse, dafs gelegentlich auch bei einem erfolglosen Infektionsversuche Bakterien in den Geweben zur Auflösung gelangen können. Und schon geringe Mengen aufgelöster und resorbierter Bakteriensubstanz reichen aus, um diese überaus empfindliche Reaktion im Blute auszulösen. Vielleicht lassen sich aus diesem Verhalten manche, aus positivem Ausfall der Gruber-Widalschen Reaktion hergeleitete Fehldiagnosen erklären. Vollends bei einem weit verbreiteten Darmbewohner, der — wie der Kolibazillus — das Bestreben zeigt, in alle abgestorbenen oder auch nur geschwächten Gewebspartien einzudringen, wird man sich auf die Agglutination um so weniger stützen können, als begreiflicherweise schon das Serum des nicht nachweislich an Koliinfekten kranken Menschen in mehr als der Hälfte der Fälle für Kolibazillen beträchtliche Agglutinationswerte zeigt. Denn hier ist an Gelegenheiten zum Bakterienzerfall und zur Resorption gelöster Bakterien kein Mangel. In der Tat gibt gerade Pfaundler neuerdings zu, »dafs eine praktische Serodiagnostik, etwa jener bei Abdominaltyphus vergleichbar, noch nicht geschaffen ist«, und dafs man hier mit vielen Fehlerquellen zu rechnen habe.

Wer zwischen den Zeilen zu lesen vermag, dem wird die Unsicherheit gegenüber der Stellung des Kolibazillus als pathogenen Keimes in der Literatur nicht entgangen sein. So reden

zwar Escherich und Pfaundler[1]) den Kolibazillosen recht eifrig das Wort, trennen den Bazillus aber doch von den »eigentlichen Krankheitserregern«, womit wohl gesagt sein soll, dafs sein eigentliches Wesen im Saprophytismus liege und er nur gelegentlich, mehr zufällig, sich unter die pathogenen Mikroorganismen verirre. Andere weisen wieder, in der Absicht, die pathogenen Fähigkeiten unseres Mikroben plausibler zu machen, auf seine nahe Verwandtschaft mit dem Bact. typhi hin, wie man etwa nahen Verwandten eines notorischen Missetäters auch eher alles Böse zutraut.

Waren sonach in der Menschenpathologie ausreichende Beweise für die Pathogenität des Bact. coli nicht zu finden, so hatte sich dafür ein wichtiger Hinweis aus den Tierexperimenten ergeben, welche zeigten, dafs die Virulenz des Kolibazillus eine hohe sei, ja dafs sie in der Regel jene der Typhusbazillen übertrifft; so tötete beispielsweise bei Löffler und Abel[2]) der virulenteste Typhusstamm (Typhus Koch) Meerschweinchen von 200—300 g in der Dosis von $^1/_{50}$ Öse einer 24 stündigen Agarkultur, während vom Kolistamm Wenzel unter gleichen Bedingungen $^1/_{500}$ Öse, sogar in kürzerer Zeit, tötete (bei Pfeiffer und Kolle[3]) haben die virulentesten, frisch aus der Milz gezüchteten Typhuskulturen eine Virulenz von $^1/_{30}$—$^1/_{50}$ Öse 20 stündiger Agarkultur). Aber der Begriff der Virulenz ist ein unklarer, er zieht nur den Endeffekt, den Tod des Tieres in Rechnung, ohne die Art zu berücksichtigen, wie Krankheit und Tod zustande kommen. Wie Verschiedenes im einzelnen Falle die »Virulenz« bedeutet, geht aus folgender Betrachtung hervor: In mehr als 30 Versuchen an Kaninchen und Meerschweinchen mit intrapleuraler resp. intraperitonealer Einverleibung grofser Mengen von 4 Stämmen angehöriger Diphtheriebazillen vermochte ich niemals eine Vermehrung der Bazillen im Tierkörper zu erzielen. Die Tiere gingen

---

1) Pfaundler: Immunität gegen Bact. coli im Handbuche von Kolle und Wassermann.

2) Löffler und Abel, Über die spezifischen Eigenschaften der Schutzkörper im Blute typhus- und coli-immuner Tiere. Zentralbl. f. Bakt., 1896 I., 19, S. 51 ff.

3) Pfeiffer und Kolle, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 21, S. 203, 1896.

bei größeren Mengen (bis 10 Kulturen auf Löfflerserum) rascher zugrunde, frühestens nach 9 Stunden, aber stets unter dem bekannten Bilde des Toxintodes. Hier ist also Virulenz vom Virus herzuleiten. Bei der Hueppeschen hämorrhagischen Septikämie wiederum ist von einer Giftwirkung gar nichts wahrnehmbar, vielmehr erfolgt der Tod infolge der schrankenlosen Vermehrung der Bazillen und des Einbruchs derselben in die Blutbahn. Da bedeutet Virulenz soviel wie unbegrenzte Vermehrungsfähigkeit. Beim Typhus wiederum muſs zunächst eine beträchtliche, aber nicht unbeschränkte, lokale Vermehrung erfolgen, ehe dann die Giftwirkung den Tod der Tiere bewirkt. Da treten zum Begriffe der Virulenz Vermehrungsmöglichkeit und Giftwirkung zusammen.[1]) Es schien dem Verfasser daher aus dem Grunde die Bailsche Aggressintheorie besonders geeignet, den Ausgangspunkt experimenteller Untersuchungen über die Pathogenität zu bilden, weil sie den Virulenzbegriff in seine Faktoren zerlegt und die Giftwirkungen, welche uns noch recht wenig klar sind, beiseite lassend, uns in der Fähigkeit, im Tierkörper zu haften und sich dort zu vermehren, einen festen Maſsstab in die Hand gibt. Wenn wir von den, offenbar nicht zahlreichen Krankheitserregern absehen, welche, wie der Diphtheriebazillus, ein sehr heftiges Gift bilden, das schon bei Resorption von minimalen Mengen von der Oberfläche her tödlich wirkt, Bazillen, die einer Haftung im Tierkörper überhaupt nicht bedürfen, deren Wirkung eher als Intoxikation denn als Infektion zu bezeichnen ist, so bilden alle anderen pathogenen Keime Aggressin. Was unter diesem Namen zu verstehen ist, geht aus den Arbeiten von Bail[2]),

1) Interessanterweise fanden viele Autoren (Cesaris Demel und Orlandi, Gabritschevsky, Pfaundler u. a.), daſs unmittelbar aus ihrem saprophytischen Leben heraus gezüchtete Kolistämme eine geringere Virulenz haben und die Giftwirkung in den Vordergrund tritt, die sich somit als eine saprophytische Eigenschaft kundgibt. Auch durch gröſsere Mengen abgetöteter Bazillen kann man den Tod herbeiführen. Die aus dem kranken Körper gezüchteten Bazillen haben eine gröſsere Virulenz, sie töten in Bruchteilen einer Öse. Die ersteren sind als Halbsaprophyten, die letzteren als Halbparasiten zu bezeichnen.

2) Bail O., Untersuchungen über Typhus- und Choleraimmunität, Archiv f. Hyg., Bd. LII. — Über das Aggressin des Tuberkelbazillus. Wiener klin.

Weil[1]) und Kikuchi[2]) zur Genüge hervor. Die untersuchten Bakterien (Milzbrand, Hühnercholera; Cholera, Typhus, Dysenterie) vermehren sich im Tierkörper unter Bildung von Flüssigkeiten (Exsudaten, Ödemen), welche — von den Bakterien befreit — an sich meist unschädlich sind, aber die Fähigkeit besitzen, das Haften und die Vermehrung der homologen Bakterien im Tiere zu befördern. Es kann in einem derartigen Exsudate neben dem »Aggressin« auch ein Toxin vorkommen, doch geschieht dies nur ausnahmsweise (z. B. bei Dysenterie nach Kikuchi); es kann geschehen, dafs ein Stamm (vide ibidem) zunächst nur in göfseren Mengen haftet, doch wird die Menge immer kleiner, je wirksamer sein Aggressin durch Tierpassagen geworden ist. Auch Saprophyten kann man, wie Weil wenigstens am Subtilis zeigte, zur Aggressinbildung zwingen, aber mit der ersten Überimpfung auf einen künstlichen Nährboden ist diese Fähigkeit wieder in Verlust geraten. Von diesen Gesichtspunkten aus wurde der Kolibazillus auf seine pathogenen Fähigkeiten geprüft.

Eigene Versuche.

Der von mir verwendete Kolistamm ist ein typisches bacterium coli commune, das unter der Bezeichnung »Koli Prag« seit langem im Institute fortgezüchtet wird. Es ist recht lebhaft beweglich, vergärt Zuckerarten, koaguliert Milch, bildet Indol, wächst auf Drigalski-Conradi-Nährboden rot. Seine Virulenz, welche sich recht konstant erwies, beträgt für ein Meerschweinchen von 200 g bei Verwendung einer 20stündigen Agarkultur

Wochenschr., 1905, Nr. 21. — Untersuchungen über die Aggressivität des Choleravibrio. Archiv f. Hyg., Bd. LIII. — Überempfindlichkeit bei tuberkulösen Tieren. Wiener klin. Wochenschr., 1905, Nr. 30.

1) E. Weil, Untersuchungen über Infektion und Immunität bei Hühnercholera. Archiv f. Hyg., Bd. LII. — Die passive Aggressinimmunität bei Hühnercholera. Wiener klin. Wochenschr., 1905, Nr. 16. — Über die Wachstumsmöglichkeit des Heubazillus im Tierkörper. Wiener klin. Wochenschr., 1905, Nr. 25. — Die schützenden Eigenschaften des Blutes von aggressinimmunen Hühnercholeratieren. Archiv f. Hyg., Bd. LIV.

2) Kikuchi Y., Untersuchungen über den Shiga-Kruseschen Dysenteriebazillus. Archiv f. Hyg., Bd. LII.

$^1/_{40}$ Öse. Über 24 Stunden alte Kulturen enthalten schon so viele tote Bazillen, dafs die Virulenz sinkt und inkonstant wird, weshalb stets junge Kulturen Verwendung fanden. Da sich auch der in den weiteren Versuchen verwendete Typhusstamm »Typhus Dobrzan« als recht virulent (tödliche Dosis für ein M 200 g = $^1/_{25}$ Öse) und konstant erwies, wurde von Serienimpfungen Abstand genommen, und es sind die Versuche ausschliefslich mit stets neuen Kulturen, die von Kulturbazillen stammen, ausgeführt.

Um wirksames Aggressin zu gewinnen, wurden später grofse Meerschweinchen, von ca. 600 g mit grofsen Bazillenmengen (Agarkultur, in junger Bouillonkultur aufgeschwemmt) intraperitoneal geimpft. Das unter allen aseptischen Kautelen gewonnene Peritonealexsudat wurde durch mehrere Stunden sorgfältig zentrifugiert, bis es zell- und bakterienfrei erschien. Dann wurde die klare, gelbliche fadenziehende Flüssigkeit mit Toluol versetzt und in den Eisschrank gestellt. Von Zeit zu Zeit impft man davon in Bouillon ab, und wenn zwei aufeinander folgende Impfungen ein negatives Resultat ergeben haben, dann ist das Exsudat gebrauchsfertig. Darüber verstreichen gewöhnlich 2—3 Tage.

Das Aggressin erwies sich bei subkutaner und intraperitonealer Injection in Mengen von 1, 2, 2,5 ccm bei Meerschweinchen unschädlich; eine Kaninchen vertrug ohne Gewichtsabnahme 3 Injektionen von 2, 3 und 6 ccm; nachdem es durch mehrere Blutentnahmen geschwächt worden war, trat eine passagere Gewichtsabnahme auf die Injektion von 10 ccm eines Aggressins ein, nach welchem auch die injizierten Meerschweinchen durch 3—4 Tage einen Stillstand des Gewichtes zeigten. Der Verlust eines Tieres durch Aggressininjektion ist niemals vorgekommen.

---

1) Dörr (Wiener klin. Wochenschr., Nr. 42) erwähnt die Möglichkeit, dafs eine ähnliche Wirkung wie die der Aggressine entstehen kann, wenn man das Toluol zu verdunsten vergifst. Abgesehen davon, dafs Immunität nicht zu erzielen wäre, ist man in hier nicht aufgenommenen Versuchen oft genug in der Lage gewesen, durch sorgfältiges Abzentrifugieren jede Sterilisierung, also auch den Toluolzusatz zu ersparen. Auch könnte das Toluol nur lokal reizen, während man Aggressin und Bazillen an verschiedener Stelle einbringen kann, z. B. Aggressin subkutan, Bazillen intraperitoneal.

Zum Beispiel:

M. 290 g 18. V. 1 ccm Aggr. subkut., kein Infiltrat. 18. VI. Gewicht 365 g,
M. 325 g 16. VI. 2 » » » » » 19. VI. » 350 g,
M. 180 g 25. VIII. 1,5 » » » 6. IX. 2 ccm Aggr. 14. IX. Gewicht 245 g,
M. 195 g 27. IX. 2,5 » » » 29. IX. kein Infiltrat 195 g, 17. X. Gewicht 285 g,
M. 210 g 27. IX. 2 » » » 29. IX. » » 205 g, 17. X. Gewicht 285 g,
M. 195 g 27. IX. 2 » » » 29. IX. » » 195 g, 5. X. Gewicht 225 g,
Kan. 835 g 19. VI. 2 » » » 27. VI. 1030 g, 3 ccm Aggr., 3. VII. 1110 g, 6 ccm Aggr., 27. IX. 2055 g, nach 10 ccm Aggr. vorübergehend abgenommen.

Unter den von Bail festgestellten Eigenschaften der Aggressine wurden folgende in unseren Versuchen herangezogen:

1. Die Verwandlung untertödlicher Mengen von Koli in tödliche
2. Die Umwandlung des Befundes der leichteren Infektion, wie er sonst durch die einfach tödliche Dosis oder niedere Multipla derselben bedingt wird, in das anatomische Bild der schweren Infektion
3. Die Erzeugung aktiver Immunität mit dem blofsen, sterilen Aggressin.

Zunächst wurde geprüft, ob sich durch Mitinjektion des sterilisierten Exsudats mit Bazillen überhaupt ein Unterschied ergebe.

M. I von 210 g bekommt 1 Öse Koli intraperitoneal: stirbt nach 21 Std.; liefert $3^1/_2$ ccm Exsudat. Exsudat zentrifugiert, mit Toluol sterilisiert.

M. II, 230 g, bekommt 2 ccm dieses Exsudats + $^1/_{10}$ Öse Koli intraperitoneal, stirbt nach 12 Std.; minimale Auflagerungen am Leberrand, darin spärliche Leukozyten, sehr zahlreiche Bazillen. 7 ccm trübes, fast zellfreies Exsudat mit zahllosen Bazillen.

Kontrolltier M. III, 210 g, bekommt $^1/_{10}$ Öse Koli intraperitoneal; stirbt nach 22 Std. mit reichlichen Auflagerungen auf Leber, Milz und Netz, welche viele Leukozyten und namentlich viele Phagozyten zeigen. Zellreiches, rasch gerinnendes Exsudat. Ziemlich viele Bazillen.

Es ist also das Kontrolltier, obwohl kleiner, um 10 Stunden später und unter minder schwerem Befunde gestorben.

II. Versuch (Aggressin von M IV).[1]

M. V., 260 g, $^1/_{40}$ Öse Koli intraperitoneal in 3 ccm physiol. Kochsalzlösung.[2])

Kapillarentnahmen: Nach 3 Std.: Viele Leukozyten, Bazillen ganz vereinzelt.

Nach 5 Std.: Der Tropfen voll Leukozyten, einzelne Bazillen erst in vielen Gesichtsfeldern.

Nach 7 Std.: Bazillen verschwunden, Leukozyten in Abnahme, bleibt dauernd gesund.

M. VI, 290 g, bekommt $^1/_{40}$ Öse Koli in 3 ccm sterilen Aggressins intraperitoneal.

Kapillarentnahmen: Nach 3 Std.: Sehr wenige Leukozyten, ziemlich viele Bazillen.

Nach 5 Std.: Sehr wenige Leukozyten, sehr viele Bazillen.

Nach 7 Std.: Sehr wenige Leukozyten, sehr zahlreiche Bazillen. Tier sehr krank. Stirbt 12 Stunden nach der Infektion mit 5 ccm zellarmen, mit Bazillen angefüllten Peritonealexsudats und spärlichen, bazillenreichen Auflagerungen.

III. Versuch (Aggressin von M VII).

M. VIII von 160 g Gewicht bekommt $^1/_{40}$ Öse Koli in 4 ccm Kochsalzlösung intraperitoneal.

Kapillarentnahme nach 3 Std.: Viele Leukozyten, Bazillen vorhanden.

Stirbt nach 26 Std. mit vielen Auflagerungen und wenigen Tropfen Exsudats. Mäfsiger Bazillengehalt, viele Phagozyten.

M. IX, von 160 g, bekommt $^1/_{40}$ Öse Koli in 4 ccm Aggressin intraperitoneal.

Kapillarentnahme nach 3 Std.: Tier sehr krank. Massenhafte Bazillen, im Tropfen ein einziges Leukozytenklümpchen.

Stirbt nach 13 Std. mit 3 ccm Exsudat, darin massenhafte Bazillen, wenige Leukozyten.

Auch hier überlebt das Kontrolltier um 13 Stunden und geht unter den Erscheinungen der leichteren Infektion zugrunde als das Aggressintier. Aber es stirbt schliefslich auch das Kontrolltier, weil die angewandte Dosis für das kleine Tier nicht mehr untertödlich ist.

IV. Versuch (Aggressin von M X).

M. XI, 135 g, bekommt $^1/_{60}$ Öse Koli in 4 ccm Kochsalzlösung intraperitoneal.

---

1) Ein Teil der Versuche ist in der Wiener klin. Wochenschrift, 1905, Nr. 25, mitgeteilt.

2) Die Verteilung der Bazillen für die Kontrolltiere in normalem Serum ändert nichts an den Resultaten.

Kapillarentnahme nach 4 Std.: Massenhafte Leukozyten, keine Bazillen; dauernd gesund.

M. XII, 150 g, bekommt $^{1}/_{60}$ Öse Koli in $2^{1}/_{2}$ ccm Aggressin + $1^{1}/_{2}$ ccm Kochsalzlösung.

Kapillarentnahme nach 4 Std.: Wenige Leukozyten, spärliche Bazillen.

Stirbt nach 15 Std. mit subkutanem Ödem; massenhafte Bazillen in dem $1^{1}/_{2}$ ccm-Peritonealexsudat und den wenigen Auflagerungen.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dafs dem Kolibazillus in hohem Mafse die Fähigkeit zukommt, sein Haften im Tierkörper durch Aggressinproduktion zu erzwingen; dabei werden untertödliche Mengen zu tödlichen und der Befund der leichteren Infektion zu dem der schweren. Ein Eindringen in die Blutbahn erfolgt nicht, vielmehr reiht sich der Kolibazillus den Halbparasiten im Sinne Bails an, die sich nur bis zu einem gewissen Grade lokal vermehren und dann augenscheinlich durch Gift töten. Auch ist bei ihnen nicht wie bei den Parasiten die Infektionsstelle gleichgültig. Erwähnt sei hier, dafs sich die intraperitoneale Infektion der hier genannten Mengen des blofsen Aggressins für Tiere gleicher Gröfse unschädlich erwies.

Es war nun zu prüfen, ob man die Tiere mit dem blofsen Aggressin auch immunisieren könne, zunächst aktiv. Zu diesem Zwecke wurden kleine Meerschweinchen mit sterilem Aggressin einmal oder mehrmals und dann in steigenden Dosen und entsprechenden Intervallen subkutan injiziert. Zunächst ergab sich, dafs es notwendig sei, mindestens 14 Tage, besser noch 3 Wochen nach der letzten Injektion zu warten, ehe man die Tiere infizierte. Nach 10 Tagen war mitunter bereits ein genügender Schutz vorhanden, doch gingen mehrere Tiere nach der Infektion höherer Multipla der tödlichen Dosis zugrunde, offenbar weil noch nicht alles Aggressin verarbeitet war. Wurde jedoch 3 Wochen lang gewartet, dann erwies sich die einmalige Injektion von 2 bis 2,5 ccm völlig ausreichend, um gegen 20—40fache tödliche Dosen der Kulturbazillen sicher zu schützen. In den so aktiv immunen Tieren ist den Bakterien durch den antiaggressiven Zustand jede Vermehrungsfähigkeit benommen, und die injizierten Mengen liefern nicht genug Gift, um die Tiere zu töten, die mitunter

vorübergehend krank werden. Da eine Giftimmunität nicht erzielt wird, würden derartige Tiere ohne Zweifel zugrunde gehen, wenn man ihnen solche Bazillenmengen injizieren würde, welche, als Gift genommen, zum Tode ausreichen.

V. Versuch.

M., 180 g, vorbehandelt mit 1 und nach 15 Tagen mit 2 ccm Aggressin subkutan. Injiziert 1 Öse Koli in 5 ccm Kochsalzlösung intraperitoneal.

Nach 4 Std.: Voll Leukozyten, keine Bazillen.

» 7 » Vollkommen gesund; bleibt es dauernd.

M., 230 g, (Kontroll) bekommt 1 Öse Koli in 5 ccm Kochsalzlösung.

Nach 4 Std.: Keine Leukozyten, Bazillen vermehrt.

» 7 » Sehr krank, voll Bazillen.

Früh tot. Schwere Infektion.

VI. Versuch.

M., 250 g, vorbehandelt mit 1 + 2 ccm Aggressin subkutan, bekommt intraperitoneal 1 Öse Koli.

Nach 10 Min.: Zahlreiche, einzelliegende Leukozyten, keine Bazillen, keine Granula.

» 2 Std.: Tropfen voll Leukozyten, keine Bazillen.

Bleibt dauernd gesund.

M., 250 g, (Kontroll) 1 Öse Koli intraperitoneal.

Nach 10 Min.: Bazillen, der injizierten Menge entsprechend.

» 2 Std.: Voll Bazillen, keine Leukozyten.

Nächsten Morgen tot. Schwerste Infektion.

VII. Versuch.

M., 285 g, subkutan einmal mit 2,5 ccm Aggressin vorbehandelt, bekommt 0,5 Ösen Koli in 2,5 ccm Kochsalzlösung.

Nach 10 Min.: Bazillenmenge, der injizierten Menge entsprechend; Auftreten von Lymphozyten.

» 30 » Bazillen bis auf wenige verschwunden. Sehr spärliche Leukozyten. Keine Granula.

Im weiteren Verlaufe verschwinden die Bazillen gänzlich, es treten Leukozyten auf, das Tier bleibt gesund.

M., 190 g, (Kontroll) bekommt 0,25 Ösen Koli in 1,25 ccm Flüssigkeit.

Entnahme nach $^3/_4$ Std.: Zahlreiche Bazillen und viele Leukozyten. Am Morgen tot mit den Zeichen ziemlich schwerer Infektion.

VIII. Versuch.

Um die Spezifität dieser aktiven Koliimmunität zu prüfen, wurden zwei weitere Immuntiere, welche mit dem im Versuch VII verwendeten gleichzeitig mit 2 resp. $2^1/_2$ ccm Aggressin immunisiert worden waren, und auch

das gleiche Gewicht annähernd hatten, mit Streptokokkus Paris und Cholera M. injiziert.

M., 285 g, mit 2 ccm Koliaggressin aktiv immunisiert, bekommt 3 Uhr nachmittags die $2^1/_2$ fach tödliche Dosis des Streptokokkus Paris ($^1/_2$ ccm 24stünd. Bouillonkultur intraperitoneal).

Nach 4 Std. nicht sehr krank, im Kapillartropfen Leukozyten ziemlich viel, zahlreiche Kettenkokken und Diplokokken.

Früh tot mit sehr wenig Exsudat; leichtere Infektion.

M., 280 g, mit 2,5 ccm Koliaggressin vorbehandelt, bekommt 3 Uhr nachmittags 5fache tödliche Dosis Cholera-M. (2 Ösen) intraperitoneal.

Nach 4 Std.: Tier schwer krank, Kapillartropfen voll Bazillen. Früh tot, schwerste Infektion.

Es hatte sich sonach die aktive Koli-Aggressinimmunität, welche die Tiere die 40fache tödliche Dosis von Kolikulturbazillen vertragen läfst, gegenüber Streptokokken und Cholera als spezifisch erwiesen.

Weniger günstige Resultate wurden mit der passiven Immunisierung erhalten, welche allerdings bisher an einem einzigen Kaninchen geprüft wurde. Es sei aus den diesbezüglichen Versuchen nur kurz erwähnt, dafs 1 ccm des Serums (nach dreimaliger Injektion des Kaninchens [11 ccm agg. subkut.] gewonnen) — am Tage zuvor Meerschweinchen injiziert — gegen die 10—20fache tödliche Kolidosis schützte. Als ich jedoch während der Ferien mehrere Wochen nicht weiteres Aggressin injizierte, war der Schutzwert des Serums fast verschwunden. Jedenfalls stellt sich der Kolibazillus auch mit der aktiven Immunität durch Aggressin in die Reihen der pathogenen Mikroorganismen.

Die Beziehungen zum Typhusbazillus.

Durch den glücklichen Weg, welchen Gaffky[1]) einschlug, indem er bei seinen ätiologischen Typhusforschungen nicht vom Darme, sondern von Lymphdrüsen und Milz der Typhusleichen ausging, konnte es geschehen, dafs der weit seltenere Typhuserreger früher bekannt wurde als der stets im Darme vorhandene Koli-

1) Gaffky, Zur Ätiologie des Abdominaltyphus. II. Bd. der Mitteil. aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte, S. 372 ff.

bazillus. Nach Entdeckung des letzteren zeigte sich die Unmöglichkeit, die beiden nach morphologischen Merkmalen auseinander zu halten. Hätte Gaffky nicht das differente Wachstum auf der Kartoffel hervorgehoben, dann wüfsten wir heute nicht, ob er Typhus- oder Kolibakterien in der Hand gehabt habe. Man sah sich genötigt, auf eine botanische Sonderung der beiden und einiger ähnlichen Bakterien zu verzichten und sie lieber, da aus ätiologischen Gründen die Trennung wünschenswert erschien, auf Grund physiologischer Unterscheidungsmerkmale zu »gruppieren«. Als solche Unterscheidungsmerkmale wurde die Vergärung von Zuckerarten, die Milchkoagulation, überhaupt die Säuerung kohlehydrathaltiger Substrate und die Indolbildung in proteinhaltigen Nährlösungen verwendet, dann das üppigere Wachstum auf der Kartoffel. Alle diese Eigenschaften fanden sich im positiven Sinne beim Kolibazillus vor, nur die Beweglichkeit soll beim Typhusbakterium eine gröfsere sein, eine Angabe, welcher die Messungen der Geschwindigkeit beider Mikroben durch Gabritschevsky widersprechen.

Schon zu Anfang der neunziger Jahre trat die Lyoner Schule, mit Rodet und G. Roux[1]) an der Spitze, für die Identität des Bact. typhi und des Kolibazillus ein. Sie wiesen darauf hin, dafs man in typhusverdächtigem Wasser nur äufserst selten Typhus-, dagegen sehr oft Kolibazillen vorfinde; nach Vallet[2]) sollte die »Viruleszierung« des Koli durch den Aufenthalt in Kloakenjauche so weit gehen, dafs es dann befähigt werden sollte, beim Menschen Typhus zu erzeugen. Sie betonten weiter, dafs die Artbestimmung in der Bakteriologie sehr schwer sei, weil es innerhalb einer Art die mannigfachsten Variationen im chemischen und biologischen Verhalten gebe. So seien Typhus- und Kolibazillus in bezug

1) G. Roux et Rodet: Colibacille et bacille d'Eberth (Le bulletin méd. 1892, Nr. 39. — Rodet A. et Roux G.: Bacille d'Eberth et bacillus coli. Expériences comparatives sur quelques effets pathogènes. Arch. de méd. expér. et anat. pathol., T. IV. Nr. 3. — Rodet A.: De la variabilité dans les microbes au point de vue, morphologique et physiologique, 1895 (Zentralbl. f. Bakt. 18, S. 498 ff.).

2) Vallet, Le bac. d'Eberth et l'étiologie de la fièvre typhoide. Thèse de Lyon, 1890.

auf die experimentelle Infektion nicht scharf zu trennen; vor allem aber glaubten die französischen Autoren ihren Standpunkt damit begründen zu können, dafs es ihnen gelungen sei, den Kolibazillus »eberthiform« zu machen, d. h. durch Alter, Erwärmen, Zusatz von Antisepticis zu den Kulturen eine Anzahl intermediärer Formen zu erzeugen, welche z. B. Milchzucker nicht zu vergären vermochten und die aktiven Kolieigenschaften in so abgeschwächter Weise darboten, dafs sie sich den Typhusbazillen erheblich näherten.

Diesen Anschauungen, welche auch von Arloing[1]) auf dem VII. internationalen Kongrefs zu London vertreten wurden, kann man zwar mit Villinger[2]) entgegenhalten, dafs es sich nur um eine Verkümmerung der aktiven Kolieigenschaften durch künstliche Mittel gehandelt habe; aber seither hat die Natur vielfach die Arbeiten der Lyoner wieder in Erinnerung gebracht, indem eine nahezu lückenlose Reihe erkannt wurde, an deren beiden Enden das typische Typhus- und Kolibakterium stehen, und bei denen man wohl nicht an eine Verkümmerung denken kann. So stehen die Paratyphusbazillen sicher dem Typhusbakterium näher als dem Kolibazillus, wenigstens in bezug auf ihre Pathogenität, denn klinisch und anatomisch erzeugen sie denn doch nur Abdominaltyphus; sie vergären aber Traubenzucker, und damit ist der Wert dieses Unterscheidungsmittels für die pathologische Mykologie erheblich gesunken. Und so geht es mit den anderen Unterscheidungsmerkmalen auch, wir kennen Kolistämme (Lembke, Matzuschita)[3]) die kein Indol bilden, und dem Typhus sehr nahe stehende Bazillen (Dysenterie), die unbeweglich sind; die Colibazillen färben den Drigalski-Conradi-Agar rot, die Typhusbazillen lassen ihn blau, während sich nach H. Kayser[4]) mehrere, der Koligruppe angehörige intermediäre Stämme zur Säuerung

---

1) Arloing, Zentralbl. f. Bakt., 11, S. 120, 121. VII. internat. Kongrefs zu London.

2) Villinger, Über die Veränderung einiger Lebenseigenschaften des B. coli commune durch äufsere Einflüsse. Archiv f. Hyg., 1894, Bd. 21, S. 101 ff.

3) Matzuschita, Archiv f. Hyg., 41, 3.

4) H. Kayser, Zentralbl. f. Bakt., 1902, I. Abt., Bd. 31, Nr. 9.

dieses Substrates genau so verhalten wie der Typhusbazillus. Immer grösser wird der Apparat, den wir in Bewegung setzen müssen, wenn wir eine Entscheidung treffen sollen, ob ein vorliegender Mikrobe als Typhuserreger anzusprechen sei und diese Ängstlichkeit, dieses nicht Genugtuenkönnen an Differenzierungsmitteln ist an sich schon ein beredtes Zeugnis dafür, wie wenig wir im Innern von der totalen Verschiedenheit beider Organismen überzeugt sind. Treffend hat neuerlich E. Krencker[1]) seine Resultate, wie folgt, zusammengefasst: Es zeigt sich, dass wir gerade in dem Bestreben, durch Prüfung des Wachstums auf verschiedenen Nährböden, durch neue Reaktionen etc. tiefere Unterscheidungsmerkmale zu finden und so die einzelnen Arten strenger voneinander zu trennen, zu dem entgegengesetzten Resultate gelangt sind«. Am weitesten geht Tarchetti[2]), der die Anschauungen der Lyoner Schule wieder aufleben lässt und die Identität der beiden Organismen proklamiert. Nach ihm sollen sich die beiden Mikrobien, wenn sie gezwungen werden, durch längere Zeit auf gleichartigen Nährböden zu wachsen, in ihren sonst differenten Merkmalen auszugleichen streben, und im Tierkörper könne man differenzierte Formen in solche von intermediärem Charakter überführen. Es seien nur zartere und weniger entwickelte Koliformen mit mehr negativem Charakter, die man in einer bestimmten Krankheitsperiode durch besondere Methoden aus dem typhuskranken Menschen züchten kann und als bact. typhi bezeichnet, wobei zu dem besonderen Kulturverfahren die modifizierende Wirkung des erkrankten Organismus hinzukomme. »Dieses proteusartige Gebilde, welches in normalen Verhältnissen als harmloser Gast im Darme vegetiert, kann unter besonderen Bedingungen verminderter organischer Resistenz oder von gesteigerter Virulenz eine sowohl anatomisch als klinisch mannigfache Reihe von Krankheitszuständen hervorrufen und darunter auch das Typhusfieber«. Tarchettis Gedankengang würde so mancher Bakteriologe gern teilen, wenn ihn nicht die Möglichkeit der

---

1) E. Krencker, Zur Biologie der Typhus-Koligruppe. Zentralbl. für Bakt., 1905, H. 1, S. 14 ff.

2) Tarchetti C., Autoreferat. Zentralbl. f. Bakt., 1905, S. 307.

endogenen Typhusinfektion als logischer Schlufsforderung davon abhalten würde; nur um die bewährten prophylaktischen Mafsnahmen nicht zu gefährden, hält man solange als möglich an der Unterscheidung fest, aber viele Bakteriologen werden zugeben, dafs die Trennungsbestrebungen die Annäherung nur befördern.[1]) Die ganze Literatur, welche man hierfür heranziehen könnte, zu erwähnen, würde viel zu weit führen.

Besonderes Interesse für die folgenden Untersuchungsresultate bietet der Streit um die sog. »biologische Aquivalenz«. Um das Jahr 1893 hatten fast gleichzeitig Sanarelli[2]), Cesaris Demel und Orlandi und Agro gefunden, dafs man Meerschweinchen, die gegen Kolibakterien immunisiert waren, tödliche Mengen von Typhusbakterien einimpfen könne, ohne die Tiere wesentlich zu gefährden und auch umgekehrt. Sonach bestehe eine Äquivalenz der »Stoffwechsel- und Reaktionsprodukte« beider Bakterien. Sie hatten nur die einfach tödlichen Dosen verwendet. Ihnen widersprach Neisser[3]), dessen Versuche an Mäusen lehrten, dafs die gegen die 10 bis 20fache tödliche Dosis von Typhusbazillen immunisierten Tiere nicht geschützt erscheinen gegen die 2 bis 4fache tödliche Kolidosis und meist auch umgekehrt. In gröfserem Mafsstabe und unter Benutzung der passiven Immunität haben Löffler und Abel[4]) diese Versuche wieder aufgenommen; sie immunisierten Hunde gegen Typhus und Koli und schützten mit diesem Serum Meerschweinchen, wobei sie folgende Resultate bekamen: Die Sera zeigten eine spezifische

---

1) Porcile (Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1903, Bd. 50) und Zupnik (Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1905, Bd. 49) nahmen in der spezifischen Agglutination ein Trennungsmittel für die zum Typhus- oder Kolibazillus zugehörigen Bakterien an. Letzterer, der diese Anschauung auf Grund ausgedehnter Untersuchungen verficht, will bei den »Grenzarten« lieber die differente Indolbildung, Säuerung etc., als untergeordnete, nicht spezifische Unterschiede ansehen.

2) Sanarelli, Études sur la fièvre typhoide expérimentale. Annales Pasteur, 1894, Bd. VIII, p. 224.

3) E. Neisser, Untersuchungen über den Typhusbazillus und das Bact. coli commune. Zeitschr. f. klin. Mediz., 1893, p. 93.

4) F. Löffler und R. Abel, Über die spezifischen Eigenschaften der Schutzkörper im Blute typhus- und koliimmuner Tiere. Zentralbl. f. Bakt., 1896, I, 19, S. 51—70.

Schutzwirkung nur gegenüber derjenigen Bakterienart, welcher sie ihre Entstehung verdankten. Gewöhnliches Serum nicht vorbehandelter Tiere zeigt eine schützende Wirkung gegen die tödlichen Dosen von Typhus und Kolibakterien und auch gegen niedrige Multipla derselben. Das Typhusserum schützte gegen eine etwas höhere Dosis von Kolibakterien, wie normales Serum, und ebenso das Koliserum gegen eine etwas höhere Dosis von Typhusbakterien, wie normales Serum. In dem etwas erhöhten Schutz kommt gewissermafsen die Familienverwandtschaft beider Bakterienarten zum Ausdruck. Auf die Angaben von Löffler und Abel beruft sich auch Zupnik (l. c.) bei Aufstellung der »Antitoxine« als spezifischer Familienreaktion; während aber L. u. A. ausdrücklich aus ihren Versuchen auf das Fehlen eines spezifischen Schutzes der Typhussera gegen Koli und umgekehrt schliefsen (das konventionelle Mafs spezifischen Schutzes offenbar in der 10fach tödlichen Dosis erblickend), deutet Zupnik ihre Versuche dahin, dafs eine spezifische, wenn auch geringe Schutzwirkung bestehe. — So bleibt die Frage der biologischen Äquivalenz der bakteriziden Immunsera noch immer strittig.

Eigene Versuche.

I. Reziprozität der Aggressine.

M., 260 g, bekommt $^1/_{40}$ Öse Typhus in 3 ccm Kochsalzlösung intraperitoneal.

Entnahme nach 3 Std.: Reichliche Leukozyten, fast keine Bazillen.
» » 5 » » » » » »
» » 7 » Leukozyten in Abnahme, nur ganz vereinz. Bazillen.
Bleibt dauernd gesund.

M., 285 g, bekommt $^1/_{40}$ Öse Typhus in 3 ccm Koliaggressin intraperitoneal.

Entnahme nach 3 Std.: Mäfsiger Leukozytengehalt, ziemlich viele Bazillen.
» » 5 » Ziemlich viele Leukozyten, ziemlich viele Bazillen.
» » 7 » Viele Leukozyten, ziemlich viele Bazillen.

Stirbt ca. 30 Std. post infect. mit beträchtlichen, aus vielen Bazillen und wenigen Zellen bestehenden Auflagerungen. Wenige Tropfen bazillenreichen Exsudats mit mäfsigem Leukozytengehalt.

II. Versuch.

M., 150 g, bekommt $^1/_{40}$ Öse Typhus in 4 ccm physiol. Kochsalzlösung intraperitoneal.

Nach 3 Std.: Reichliche Leukozyten, wenige Bazillen.

Bleibt dauernd gesund.

M., 150 g, bekommt $^1/_{40}$ Öse Typhus in 4 ccm aggressiven Koliexsudats intraperitoneal.

Nach 3 Std.: Recht mäfsigen Leukozyten- und Bazillengehalt.

Stirbt nach 40 Std.: Im Exsudat viele Bazillen, doch auch ziemlich viele Leukozyten.

III. Versuch.

M., 165 g, $^1/_{40}$ Öse Typhus in 4 ccm Kochsalzlösung intraperitoneal.

Nach 4 Std.: Viele Leukozyten, wenige Bazillen.

Bleibt dauernd gesund.

M., 180 g, $^1/_{40}$ Öse Typhus in $2^1/_2$ ccm Koliaggressin (mit Kochsalzlösung auf 4 ccm ergänzt).

Nach 4 Std.: Mäfsige Leukozyten, wenig Bazillen.
» 17 » Sehr krank, im Kapillartropfen zahllose Bazillen.

Stirbt nach 24 Std. mit 3 ccm bazillenreichen Exsudats und vielen Auflagerungen.

Da die obigen 3 Versuche übereinstimmend gezeigt hatten, dafs das Koliaggressin auch dem Typhusbazillus das Festsetzen und Auswachsen im Tierkörper zur tödlichen Dosis ermögliche, wurde nunmehr der umgekehrte Versuch gemacht.

IV. Versuch.

M., 600 g, bekommt intraperitoneal eine Typhusagarkultur und 1 Bouillonkultur. Stirbt mit 7 ccm zellarmen, bazillenreichen Exsudats.

Exsudat zentrifugiert, sterilisiert mit Toluol.

	M. 175 g bek. $^1/_{40}$ Öse Typhus in $2^1/_2$ ccm Kochsalzlösung	M. 190 g bek. $^1/_{40}$ Öse Typhus in $2^1/_2$ ccm Typhusaggressin	M. 175 g bek. $^1/_{60}$ Öse Koli in $2^1/_2$ ccm Kochsalzlösung	M. 180 g bek. $^1/_{60}$ Öse Koli in $2^1/_2$ ccm Typhusaggressin
		($12^1/_2$ Uhr mittags)		
Nach $6^1/_2$ Std.	Reichlich Leukozyten, nur ganz vereinzelte Baz.	Viele Leukozyten, viele Bazillen. Krank	Reichlich Leukozyten, nur ganz vereinzelte Baz.	Wenige verklumpte Leukozyten, reichliche Bazillen. Sehr krank
Nach 18 Std.	Dauernd gesund	Über Nacht gestorben. Im Exsudat fast nichts als Bazillen. Nahezu keine Auflagerungen	Dauernd gesund	Über Nacht gestorben. Im Exsudat fast nur Bazillen. Nahezu keine Auflagerungen. Exsudat auf Drigalskinährboden geprüft, nur Koli aufgegangen.

Während Typhusaggressin für Choleravibrionen, Choleraaggressin für Dysenteriebazillen unwirksam ist, besteht in dieser Hinsicht zwischen Typhus und Koli eine vollständige Reziprozität.

II. Schutzwirkung, mit Koliaggressin gegen Typhus erlangt.

Wie wir bereits gesehen haben, gelingt es, Tiere durch einmalige Injektion von 2, 2 1/2 ccm sterilen Koliaggressins gegen multipla bis zur 40fachen tödlichen Kolidosis zu schützen. Es wurde nun geprüft, wie sich derartige Tiere gegen die Typhusinfektion verhielten.[1])

I. Versuch.

M., 360 g, vorbehandelt durch zweimalige Injektion von Koliaggressin (1 und 2 ccm subkutan), bekommt 1 Öse Typhus intraperitoneal (mittags).

Nach 3 Std.: Reichlich Leukozyten, keine Bazillen.

Bleibt dauernd gesund.

M., 415 g, (Kontrolle) bekommt 1 Öse Typhus intraperitoneal.

Nach 3 Std.: Keine Leukozyten, massenhafte Bazillen.

» 7 » Bazillen sehr zahlreich.

Ist früh tot. Ziemlich viele, mäßig zellhaltige, sehr bazillenreiche Auflagerungen.

Während also bei dem kleineren Immuntiere die schwere Infektion bereits nach 3 Std. abgelaufen war, ging das größere Kontrolltier daran unter den Zeichen ziemlich schwerer Infektion zugrunde (in max. 20 Std.).

II. Versuch.

M., 235 g, einmal vorbehandelt mit 2,5 ccm Koliaggressin, bekommt 10/6 Ösen Typhus intraperitoneal.

Nach 3 Std.: Kapillare voll Leukozyten, keine Bazillen. Das Tier bleibt dauernd gesund.

M., 255 g, bekommt 5/6 Ösen Typhus.

Nach 3 Std.: Massenhafte Bazillen, wenige Leukozyten.

» 8 » Moribund. Früh tot.

III. Versuch.

M., 285 g, einmal mit 2 ccm Koliaggressin subkutan immunisiert, bekommt 0,75 Ösen Typhus intraperitoneal.

Nach 10 Min. Viele Bazillen, Lymphozyten.

» 30 » Leukozyten vereinzelt, Bazillen sehr spärlich.

» 40 » Beginnendes Zuströmen von Leukozyten, keine Granula, einzelne Bazillen nur mit Mühe auffindbar. Das Tier wird getötet (siehe später).

1) Die Versuche sind mit Kulturbazillen, nicht mit tierischen Bazillen angestellt, da praktische Ziele nicht verfolgt wurden.

M., 200 g, (Kontroll) bekommt 0,375 Ösen Typhus intraperitoneal.

Nach 45 Min.: Sehr viele Bazillen, sehr viele, zu Klumpen geballte Leukozyten. Früh tot.

Aus diesen Versuchen erhellt, dafs der Schutz, welchen aktiv mit Koliaggressin immunisierte Tiere gegen Typhusbakterien besitzen, ihrem Schutze gegen Koliinfektion nichts nachgibt.

Bezüglich des passiven Schutzes ist dasselbe zu sagen wie beim Kolibazillus. Der Schutz ist ein mäfsiger, langt bei tags zuvor erfolgter Injektion von 1 ccm Kaninchenserum annähernd gegen die 10—12fach tödliche Typhusdosis aus.

Zum Beispiel:

M., 120 g, bekommt 1 ccm Kaninchenserum subkutan. Tags darauf, 6 Uhr abends, 1/2 Öse Typhus intraperitoneal.

Nach 2 Std.: Bauchhöhle voll Eiter, sehr wenige Bazillen. Bleibt dauernd gesund.

M., 135 g, (Kontroll) bekommt 1/2 Öse Typhus intraperitoneal.

Nach 2 Std.: Mäfsige Bazillen, nur einzelne Leukozyten.

Früh tot, ohne Eiter in der Bauchhöhle mit bazillenreichem Exsudat.

Aber die Versuche waren nicht zahlreich genug und die Immunisierung nicht hoch genug beim Kaninchen getrieben; auch war, wie erwähnt, die Schutzkraft des Kaninchenserums nach einer aus äufseren Gründen eingetretenen längeren Pause in der Immunisierung sehr gesunken, so dafs wir vorläufig nur das eine sichere Resultat verzeichnen wollen, dafs es viel schwerer erscheint, mit Koliaggressin wirksame passive als aktive Immunität zu erzielen. Erwähnt sei noch, dafs ein Versuch mit normalem Kaninchenserum, tags zuvor in der Menge von 1 ccm einverleibt, keinen Einflufs auf den tödlichen Ablauf der Infektion eines Meerschweinchens mit 0,5 Ösen Typhus hatte.

Zum Wesen der Aggressinimmunität.

Sehr wünschenswert erschien es, einen Einblick in das Wesen dieser eigenartigen Immunität zu erlangen, zumal bei den Kapillarentnahmen niemals etwas von Granulis in der freien Peritonealflüssigkeit zu sehen war, die doch im Falle einer bakteriziden Immunität nicht hätten fehlen dürfen. Es war sehr interessant zu beobachten, dafs man manchmal bereits bei der

ersten Entnahme aus der Bauchhöhle des aktiv immunen Tieres den Tropfen voll Leukozyten fand und die Bazillen bereits verschwunden waren. Man mufste sich sagen, dafs man da zur Beobachtung des ganzen Vorgangs schon zu spät gekommen sei. Wo aber waren die Bazillen hingekommen? War eine so rapide Bakteriolyse erfolgt, dafs schon nach 10 Minuten alle Spuren der aufgelösten Bakterien verschwunden waren? Dem widersprachen die negativen Befunde bei den protrahierteren Fällen. Eine günstige Gelegenheit bot der bei Typhus erwähnte Versuch III. Das Tier, welches bereits mit Sicherheit als gerettet gelten konnte, wurde in dem Momente getötet, als die Bazillen so gut wie vollständig aus der freien Flüssigkeit im Peritonealsack verschwunden waren, während die Leukozyten erst zuzuströmen begannen. Es fand sich in der Bauchhöhle 1 ccm einer leicht hämorrhagischen Flüssigkeit, in welcher man mikroskopisch nur bei langem Suchen einzelne Bazillen nachweisen konnte, in Organausstrichen, namentlich im Milzausstrich, keine Bazillen. Dagegen war das Netz mit einem leicht erhabenen grauweifsen, unebenen Überzuge bedeckt, der ausgestrichen und gefärbt, aus einer grofsen Zahl von Phagozyten bestand, welche mit Bazillen und Granulis vollgestopft waren und in deren Zwischenräumen überall zahlreiche Bazillen lagen. In diesem Stadium waren also die Bazillen nicht verschwunden, man konnte ruhig sagen, dafs sie alle am Netze wiedergefunden wurden. Es konnte also durch den Augenschein der Vorgang nachgewiesen werden, den Kikuchi (l. c.) in ähnlicher Weise bereits vermutet hatte. So, wie sich bei intraperitonealer Injektion das Netz verhält, dürften sich bei Injektionen an anderem Orte die lokalen serösen Häute verhalten.

Es wurde weiterhin das Blutserum dieses Tieres in bezug auf seinen Gehalt an Bacteriolysinen und Agglutininen geprüft.

Agglutination für Typhus: 1:25 . . . . . ⊖, für Koli . . ⊖,
1:50 . . . . . ⊖, ... ⊖,
1:100 . . . . . ⊖, ... ⊖,
1:500 . . . . . ⊖, ... ⊖,
1:1000 . . . . . ⊖, ... ⊖.

Bakterizider Versuch;

Einsaat je ca. 10000 Coli						Nach 4 Std.
0,75 Peptonkochs.-Lös.	+ 0,25 norm. Kan.-Ser.					∞
0,65 »	+ 0,0001 Immunser. in 0,1 Kochs.			+ 0,25 norm. Kan.-Ser.		∞
0,65 »	+ 0,001	»	» 0,1 »	+ 0,25	»	∞
0,65 »	+ 0,01	»	» 0,1 »	+ 0,25	»	∞
0,65 »	+ 0,05	»	» 0,05 »	+ 0,25	»	∞
0,65 »	+ 0,1	»		+ 0,25	»	∞

Einsaat je ca. 10000 Typhus						Nach 4 Std.
0,75 Peptonkochs.-Lös.	+ 0,25 norm. Kan.-Ser.					∞
0,65 »	+ 0,0001 Immunser. in 0,1 Kochs.			+ 0,25 norm. Kan.-Ser.		∞
0,65 »	+ 0,001	»	» 0,1 »	+ 0,25	»	∞
0,65 »	+ 0,01	»	» 0,1 »	+ 0,25	»	∞
0,65 »	+ 0,05	»	» 0,05 »	+ 0,25	»	∞
0,65 »	+ 0,1	»		+ 0,25	»	∞

Das Serum des Tieres, welches gegen Typhus (und sicher auch gegen Koli) hohen Schutz besaſs, zeigte also für beide Mikroben weder eine Spur von Bakterizidie, noch von Agglutination.

Interessant war auch das Verhalten des Kaninchenserums in bezug auf die Agglutination zu einer Zeit, wo es passiven Schutz gegen die 10—12 fach tötliche Dosis von Koli resp. Typhus (in der Menge von 1 ccm) geboten hatte.

Für Koli:		Für Typhus:	
1 : 10	++	1 : 10	—
1 : 20	++	1 : 20	—
1 : 50	++	1 : 50	—
1 : 100	+	1 : 100	—
1 : 500	±	1 : 500	—
(nach mehreren Stund., inkompl.)			} ⊖

Das Serum, welches gegen beide Mikroben den gleichen Schutz verleiht, zeigt mäſsige Agglutinationswerte nur für den einen, mit dem es erzeugt ist. Es ist also weder die Agglutination in einem konstanten, noch anscheinend die Bakterizidie in irgendeinem Verhältnisse zur antiaggressiven Immunität.

Bekanntlich haben Wassermann und Citron[1]) mit Bakterienextrakten, welche aus Massenkulturen durch ein eingreifendes Verfahren gewonnen waren, eine ähnliche, wenn auch anscheinend minder intensive Beförderung der Infektiosität zu erzielen vermocht. Sie nennen daher ihre Extrakte »Künstliche Aggressine« und glauben, dafs man der kostspieligen, natürlichen Aggressine bei der Immunisierung sicher entbehren könne. Aber jetzt schon sprechen unsere obigen Versuche gegen die Identität der »Künstlichen Aggressine« mit den natürlichen. Denn erstere sollen nach Wassermann und Citron die Schutzkräfte (also wohl die bakteriziden) des Organismus binden. Dann mufs die Immunität darin bestehen, dafs diese Bindung aufgehoben wird und die Schutzkräfte wieder frei werden. In den obigen Versuchen sah man nie Granulabildung; das Serum des letzterwähnten Tieres zeigte keine Spur von Bakterizidie, und man fand alle Bazillen am Netze wieder, in der Gewalt der Phagozyten.

Schlufssätze.

1. Die sterilen, an sich ungiftigen Exsudate von durch Kolibazillen getöteten Tieren enthalten ein spezifisches Aggressin, welches, mit untertödlichen Gaben der Kolibazillen injiziert, dieselben in tödliche verwandelt und — nach dem Sektionsbefunde — die leichtere Infektion in eine schwerere umändert.
2. Das Aggressin des Kolibazillus verhilft in gleichem Mafse auch dem Typhusbazillus zur Vermehrung im Tierkörper.
3. Auch das Typhusaggressin schützt nicht nur den Typhusbazillus, sondern in gleicher Weise auch den Kolibazillus vor der Vernichtung durch die Abwehrkräfte des Organismus.

1) Wassermann und Citron, Zur Frage der Bildung von bakteriellen Angriffsstoffen im lebenden Organismus. Deutsche med. Wochenschr., 1905, S. 1101.

4. Durch einmalige Injektion von 2—2½ ccm des ungiftigen und sterilen Aggressins kann man Meerschweinchen von mittlerer Gröfse bei einer Wartezeit von 2—3 Wochen gegen hohe Multipla der tödlichen Kolidosis aktiv schützen (30—40 f. Dosis).
5. Diese Immunität gilt in der gleichen Höhe auch gegen den Typhusbazillus, nicht gegen Choleravibrionen und Streptokokken. Wie sonach die Spezifität des Aggressins des Kolibazillus beim Typhusbazillus aufhört, ebenso verhält es sich mit der aktiven, antiaggressiven Immunität. Dadurch wird die nahe Verwandtschaft der beiden Mikroben durch neue biologische Beziehungen in ein besonders scharfes Licht gestellt. Denn hier handelt es sich um die Identität der Waffe, mit der sie die Haftung und Vermehrung im Tierkörper erzwingen.
6. Auch ein, allerdings bisher mäfsiger, passiver Schutz war zu konstatieren.
7. Die Aggressinimmunität beim Kolibazillus ist weder von konstanter Agglutininbildung, noch von bakteriziden Fähigkeiten des Blutserums begleitet. Sie ist vielmehr insofern eigenartig, als der antiaggressive Zustand eine Vermehrung der eingebrachten Bazillen im Tierkörper verhindert. Die Bazillen selbst werden im besonderen Falle der intraperitonealen Injektion rasch aus der Flüssigkeit ausgefällt und gelangen an das Netz, wo sie der phagozytären Tätigkeit der Leukozyten anheimfallen.

Über die Fällungen von Eiweifs durch andere Kolloide und ihre Beziehungen zu den Immunkörperreaktionen.

Von

Dr. Ulrich Friedemann,

Assistent am Hygienischen Institut der Universität Berlin.

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Berlin. Direktor: Geh. Med. Rat Prof. Dr. M. Rubner.)

Das Studium der Kolloide hat bereits vielfache Aufschlüsse über die physikalisch-chemischen Vorgänge bei den Immunitätsreaktionen gegeben. Die Verbindungen der Immunkörper wurden mit den Adsorptionsverbindungen der Kolloide verglichen [Bordet[1]), Landsteiner und Jagic[2]), Biltz[3]), Zangger[4]), Biltz, Much und Siebert[5]), Pauli], während sich eine bemerkenswerte Ahnlichkeit zwischen den Fällungsreaktionen der Immunkörper (Agglutination und Präzipitation) und den Gelbildungen und Präzipitationserscheinungen in kolloidalen Lösungen und feinen Suspensionen herausstellte. (Bordet[6]), Bechhold,

1) Annales de l'Institut Pasteur, 1899, 1900, 1901.

2) Münchener med. Wochenschrift, 1903, Nr. 18.

3) Zeitschr. f. physik. Chemie, 48, S. 615.

4) Zentralblatt f. Bakt, Bd. 34, S. 428, Bd. 36, S. 161 u. 225. Korresp.-Blatt f. Schweizer Ärzte 1904, Nr. 3, pag. 5.

5) Behrings Beitr. z. experim. Therapie, 1905, Heft 10.

6) a. a. O.

M. Neiſser und Verfasser[1]), Biltz[2]), Landsteiner und Jagic[2]), Henri und Mitarbeiter[4]), Gengon[5]).

Für eine weitere Durchführung dieser vergleichenden Untersuchungen bietet jedoch der Umstand groſse Schwierigkeiten, daſs die anorganischen Kolloide gegen Elektrolyte sehr empfindlich sind und daher gerade über die wichtige Rolle, welche die Salze bei den Immunitätsreaktionen spielen, keinen genügenden Aufschluſs geben. Aus diesem Grunde waren daher schon in früheren Untersuchungen von M. Neiſser und Verfasser, Bechhold[6]) auch die stabileren eiweiſsartigen Kolloide mit in den Kreis der Betrachtung gezogen worden, und es hatten sich namentlich bei den Fällungen zwischen Mastixemulsionen und Eiweiſs (resp. Gelatine) bemerkenswerte Ähnlichkeiten mit der Bakterienagglutination gezeigt. Da die Fällungen zwischen anorganischen Kolloiden und Eiweiſs bisher nicht in so eingehender Weise untersucht wurden, wie die der anorganischen Kolloide untereinander und die Resultate der verschiedenen Autoren auf diesem Gebiete widersprechende sind, so habe ich im folgenden diese Reaktionen einer systematischen Untersuchung unterzogen, wobei vor allem auf die Rolle der Salze geachtet wurde. Zum Schluſs wurde sodann auch das Verhalten der Immunitätsreaktionen in dieser Hinsicht einer nochmaligen Untersuchung unterworfen; doch glaube ich, daſs auch, abgesehen von diesem Zusammenhang, die Untersuchung der Kolloideiweiſsfällungen für das theoretische Studium der Kolloide eine Ergänzung des bisher Bekannten liefert.

---

1) Versamml. deutscher Naturf. u. Ärzte, Kassel, 1903. — Münchener med. Wochenschr., 1904, Nr. 11 u. 19. — Zeitschr. f. phys. Chemie 48, S. 385.

2) Bericht d. d. chem. Gesellsch. (1904), 3138.

3) Wiener klin. Wochenschr., 1904, Nr. 3. — Münchener med. Wochenschrift, 1904, Nr. 27.

4) Soc. franç. de phys., 1904, 210. — Compt. rend. Soc. Biol., 1903, pag. 1613, Bd. 56, pag. 866, 931, 933, 935, 936, Bd. 57, pag. 33, 35, 38, 65, Bd. 57, pag, 866, 931, 933, 935, 936.

5) Annales de l'Institut Pasteur 1904.

6) a. a. O.

I. Kolloideiweifsfällung.

a) Versuche.

Eingehender haben sich wohl zuerst Landsteiner und Jagic[1]) mit der Kolloideiweifsfällung beschäftigt, welche fanden, dafs kolloidale Kieselsäure Eiweifs fällt, aber, wie sie meinten, nur in salzhaltiger Lösung. In weiteren Versuchen kamen sie dann zu dem Resultat, dafs positive und negative Kolloide Eiweifs fällen können, sofern sie als oxydartige Verbindungen saurer oder basischer Radikale aufgefafst werden können. Ferner beschäftigten sich Bilz, Much und Siebert[2]) mit dieser Frage und gelangten zu dem Schlufs, dafs positive Kolloide Eiweifs durchweg fällen, negative dagegen mit Ausnahme der Zinnsäure fast völlig versagten. Im Gegensatz dazu behauptet nun neuerdings Billitzer[3]), dafs Gelatine mit Arsentrisulfid (—) und Antimontrisulfid (—), nicht dagegen mit Eisenhydroxyd (+) Trübungen gibt. Bei meinen Untersuchungen diente als Eiweifs Blutserum oder Eieralbumin (Merk.), die durch mehrtägige Dialyse in fliefsendem Wasser salzfrei gemacht wurden. Um auszuschliefsen, dafs etwa noch ausfallende Globuline Störungen verursachen könnten, habe ich bei einem Teil der Versuche die Globuline durch Halbsättigung mit Ammonsulfat entfernt und dann dialysiert. Die Resultate waren im wesentlichen die gleichen. Von anorganischen Kolloiden kamen folgende zur Untersuchung: Zwei kolloidale Metalle, Platin (nach Bredig) (—) und Silber nach Carey Lea (—), zwei Sulfide, das Arsen- und Antimontrisulfid (—), zwei saure Oxyde, Kieselsäure (—) und Molybdänsäure (—), zwei basische Oxyde, Eisenoxyd (+) und Chromoxyd (+).

Das Resultat dieser Untersuchungen[4]) war, dafs die von mir untersuchten Eiweifskörper (Serum und Eiereiweifs) von allen zur Untersuchung herangezogenen anorga-

1) a. a. O.

2) a. a. O.

3) Zeitschr. f. physik. Chemie, Bd. 45 u. 51. Sitzung d. Kais. Akad. der Wissensch. in Wien vom 28. April 1904.

4) Das Drgebnis dieser Versuche wurde z. T. bereits in einem Vortrag in der Berl. Physiolog. Gesellschaft am 8. Dezember 1905 in Gemeinschaft mit Herrn Dr. Friedenthal mitgeteilt.

nischen Kolloiden, mögen dieselben elektropositiven oder elektronegativen Charakters sein, gefällt werden.

Es zeigte sich aber, dafs auch organische Kolloide, wie Histon, Nuklein, Nukleinsäure, Nukleohiston[1]), wie ja auch bereits von anderen Autoren beobachtet wurde, mit Eiweifs Fällungen gaben, so dafs man wohl ganz allgemein sagen kann, dafs Eiweifs mit allen Kolloiden sauren oder basischen Charakters fällt.

Die Differenz mit den Ergebnissen der anderen Forscher erklärt sich, wie ich glaube, daraus, dafs erstens auf eine Mischung in den richtigen Mengenverhältnissen nicht genügend Rücksicht genommen, ferner aber der Salzgehalt der Flüssigkeiten zu wenig beachtet wurde. Beide Faktoren sind aber von ausschlaggebender Bedeutung für den Ausfall des Versuches.

Denn in der Tat kann es aufserordentlich leicht vorkommen, dafs eine Fällung übersehen wird, da das Fällungsoptimum, wie die Tabellen zeigen, bei den verschiedenen Kolloiden bei ganz verschiedenen Mischungsverhältnissen liegt.

Ebenso wichtig ist es aber, mit salzfreien Eiweifslösungen zu arbeiten. Über den Einflufs der Salze auf die Kolloideiweifsfällung bestehen auch bereits einige Angaben. So meinten Landsteiner und Jagic, dafs die Fällung von Serum durch kolloide Kieselsäure nur in Kochsalzlösung eintrete. Biltz, Much und Siebert machten keine Beobachtungen über die eigentliche Fällung in salzhaltiger Lösung, stellten aber fest, dafs Salzzusatz die Adsorption der Eiweifskörper durch anorganische Kolloide verhindere.

In Wirklichkeit liegen nun die Verhältnisse komplizierter, als die genannten Autoren annehmen. Es zeigte sich nämlich bei fast allen Kolloiden, dafs Salzzusatz die Eiweifsfällung sowohl befördern als auch hemmen kann. Der Erfolg hängt von den Mengenverhältnissen ab, in denen das Eiweifs und das anorganische Kolloid gemischt werden. Wie bei den Fällungen der anorganischen Kolloide untereinander, findet nämlich auch bei den Kolloideiweifsfällungen die Präzi-

1) In Versuchen, die Herr Dr. Friedenthal und Verf. ausgeführt haben, und die a. a. O. publiziert werden.

pitation nur bei einem ganz bestimmten Mischungsverhältnis statt. Sobald eine der Komponenten im Überschufs zugegen ist, bleibt die Fällung aus. Setzt man nun die gleiche Reihe unter Salzzusatz an (zu den Versuchen diente stets Na Cl), so beobachtet man, dafs die Fällungszone in salzfreier Lösung verschwindet, und dafs nunmehr an Stelle der bisherigen Hemmungszone Fällung eintritt.

In weiteren Versuchen habe ich auch die Salzmengen variiert, bin jedoch dabei nicht auf durchgehende Gesetzmäfsigkeiten gestofsen. Beim Chromhydroxyd (abfallende Mengen Chromoxyd bei konstanter Eiweifsmenge) beobachtete ich bei steigendem Salzzusatz ein Heraufrücken der Fällungszone, beim Eisenoxyd brachte aber eine weitere Erhöhung der Salzmenge keine Änderung hervor.

Ob dabei prinzipielle Unterschiede zwischen den einzelnen Kolloiden vorliegen, oder ob hier nur quantitative Verschiedenheiten bestehen, darüber müssen weitere Versuche entscheiden.

Es folgen nunmehr die Tabellen, welche die Versuchsresultate illustrieren.

I. Chromhydroxyd.

Die benutzte etwa 3 proz. Eiereiweifslösung (in 100 ccm 0,5 g N) wurde, wie in den übrigen Versuchen, mehrere Tage dialysiert.

Tabelle I.

Abfallende Mengen Chromhydroxyd.

Chrom-hydroxyd	Eiweifs		+ 2 Tropfen Na Cl 10%
1	1 ccm	0	+++
0,5	»	++	+++
0,25	»	+++	++
0,1	»	+++	0
0,05	»	+++	0
0,025	»	0	0
0,01	»	0	0
0,005	»	0	0
0,0025	»	0	0

Kontrolle: Chromhydroxyd ist bei den angegebenen Salzkonzentrationen stabil.

Tabelle II.

Abfallende Mengen Eiweifs.

Eiweifs	Chrom-hydroxyd		+ 2 Tropfen NaCl 10%
1	0,1 ccm	+++	0
0,5	»	+++	0
0,25	»	+++	0
0,1	»	Trübung	Trübung
0,05	»	0	Trübung
0,025	»	0	Trübung
0,01	»	0	0
0,005	»	0	0
0,0025	»	0	0

Resultat: Im Überschufs von Chromhydroxyd bleibt die Fällung aus. Eiweifsüberschufs wurde nicht beobachtet.

Durch Salz wird die Fällung aufgehoben. Bei Überschufs von Chromhydroxyd wird durch Salz Fällung hervorgerufen. Besondere Versuche, von deren ausführlicher Wiedergabe hier abgesehen sei, ergaben, dafs die Verschiebung der Fällungskurve mit steigendem Salzzusatz zunimmt.

II. Eisenhydroxyd.

Es kommt eine etwa 3proz. (in 100 ccm 0,5 g N) dialysierte Eiereiweifslösung in Anwendung.

Tabelle III.

Abfallende Eiweifsmengen.

Eiweifs	Eisen-hydroxyd		+ 2 Tropfen NaCl 10%
1	0,01 ccm	+++	0
0,5	»	+++	0
0,25	»	Trübung	0
0,1	»	0	0
0,05	»	0	0
0,025	»	0	0
0,01	»	+++	Trübung
0,005	»	0	+++ } sofortige
0,0025	»	0	+++ } Fällung

Ein Kontrollversuch mit 0,01 ccm Eisenhydroxyd in Kochsalzlösung allein ergibt erst nach etwa 24 Std. Fällung.

Tabelle IV.

Abfallende Eisenhydroxydmengen.

Die in diesem Versuch benutzte Eiweißlösung ist etwa 0,25 %, (in 100 ccm 0,04 g N).

Eisenhydroxyd	Eiweiß		+ 1 Tropfen NaCl 10%
1	1 ccm	0	+
0,5	»	0	++
0,25	»	0	+++
0,1	»	0	+++
0,05	»	0	+++
0,025	»	Trübung	Trübung
0,01	»	Trübung	0
0,005	»	Trübung	0
0,0025	»	Trübung	0

Kontrolle: Die konzentrierteren Eisenhydroxydlösungen werden bei dem angegebenen Salzgehalt während der Dauer des Versuchs noch nicht gefällt.

Resultat: Im Überschuß von Eiweiß und von Eisenhydroxyd unterbleibt die Fällung. Unregelmäßige Reihen.

Die Fällung wird durch Salz aufgehoben, im Überschuß von Eisenoxyd tritt Fällung ein, im Überschuß von Eiweiß nicht.

III. Kieselsäure.

Tabelle V.

Abfallende Eiweißmengen. Eiereiweißlösung ca. 5% (in 100 ccm 0,8 g N).

Eiweiß	Kieselsäure		+ 4 Tropfen NaCl 10%
1	0,025 ccm	+++ } starker,	Trübung
0,5	»	+++ } aber nicht flockiger Niederschlag	Trübung
0,25	»	Trübung	Trübung
0,1	»	Trübung	flockiger Niederschlag
0,05	»	0	» »
0,025	»	0	» »
0,01	»	0	» »
0,005	»	0	0
0,0025	»	0	0

Kontrolle: Die Kieselsäure ist stabil in der angewandten Salzlösung.

Tabelle VI.

Abfallende Kieselsäuremengen. Eiereiweifslösung ca. 0,3 % (in 100 ccm 0,05 g N).

Kiesel-säure	Eiweifs		+ 4 Tropfen NaCl 10%
1	1 ccm	0	Trübung
0,5	»	+++	+++
0,25	»	0	+++
0,1	»	0	+++
0,05	»	0	+++
0,025	»	0	+++
0,01	»	0	0
0,005	»	0	0
0,0025	»	0	0

Tabelle VII.

Abfallende Kieselsäuremengen bei konzentrierterer Eiweifslösung. Eiereiweifslösung ca. 3 % (in 100 ccm 0,5 g N).

Kiesel-säure	Eiweifs		+ 4 Tropfen NaCl 10%
1	1 ccm	Trübung	+++
0,5	»	Trübung	+++
0,25	»	Trübung	+++
0,1	»	Spur	+++
0,05	»	Spur	Spur
0,025	»	0	0
0,01	»	0	0
0,005	»	0	0
0,0025	»	0	0

Resultat: Konzentrierte Eiweifslösungen geben mit ebenfalls nicht zu dünnen Kieselsäurelösungen Fällungen.

Die hemmenden Wirkungen des Salzes sind bei der Kieselsäure sehr wenig ausgesprochen. Die fällungsbefördernde Wirkung der Salze tritt bei konzentrierteren Eiweifslösungen weniger hervor als bei verdünnten. Möglicherweise machen sich in den konzentrierten Eiweifslösungen noch Salzspuren bemerkbar, die durch Dialyse nur schwer zu entfernen sind.

IV. Molybdänsäure.

Tabelle VIII.

Abfallende Eiweifsmengen. Eiereiweifslösung ca. 5 % (in 100 ccm 0,8 g N).

Eiweifs	Molybdänsäure		+ 4 Tropfen NaCl 10 %
1	0,01 ccm	+++	0
0,5	»	+++	0
0,25	»	+++	0
0,1	»	Trübung	Trübung
0,05	»	0	+++
0,025	»	0	+++
0,01	»	0	+++
0,005	»	0	+++
0,0025	»	0	+++

Die Kontrolle ergibt, dafs die Molybdänsäure in der Salzlösung allein stabil ist.

Tabelle IX.

Abfallende Molybdänsäuremengen. Eiereiweifslösung ca. 3 % (in 100 ccm 0,5 g N).

Molybdänsäure	Eiweifs		+ 4 Tropfen NaCl 10 %
1	1 ccm	+++	+++
0,5	»	+++	+++
0,25	»	0	+++
0,1	»	0	+++
0,05	»	0	+++
0,025	»	+++	0
0,01	»	+++	0
0,005	»	++—+++	0
0,0025	»	++—+++	0

Resultat: In salzfreier Lösung unregelmäfsige Reihen. Salzzusatz entfaltet gleichzeitig hemmende und fällende Wirkungen.

V. Antimontrisulfid.

Tabelle X.

Abfallende Eiweiſsmengen. Eiereiweiſslösung ca. 3 % (in 100 ccm 0,5 g N).

Eiweiſs	Antimontri-sulfid		+ 3 Tropfen NaCl 10 %
1	0,1 ccm	+++	0
0,5	»	+++	0
0,25	»	+++	0
0,1	»	+++	0
0,05	»	+++	+++
0,025	»	+++	+++
0,01	»	+++	+++
0,005	»	+++	+++
0,0025	»	+++	+++
0,001	»	+	+++
0,0005	»	0	+++
0,00025	»	0	+++

Kontrolle: Antimontrisulfit fällt in der benutzten Kochsalzlösung.

Tabelle XI.

Abfallende Eiweiſsmengen bei unzureichender Salzmenge. Eiereiweiſslösung ca. 3 % (in 100 ccm 0,5 g N).

Eiweiſs	Antimontri-sulfid		+ 1 Tropfen 5 % NaCl
1	1 ccm	+++	+++
0,5	»	++	+++
0,25	»	+	+
0,1	»	+	+
0,05	»	++	++
0,025	»	+++	+++
0,01	»	++−+++	+++
0,005	»	++	++−+++
0,0025	»	+	++−+++
0,001	»	0	++
0,0005	»	0	++
0,00025	»	0	+

Kontrolle: Antimontrisulfit in Salzlösung fällt nicht.

Tabelle XII.

Abfallende Antimontrisulfidmengen. Eiereiweißlösung ca. 5% (in 100 ccm 0,8 g N).

Antimontrisulfid	Eiweiß		2 Tropfen NaCl 10%
1	1 ccm	+++	Trübung
0,5	»	+++	Trübung
0,25	»	+++	0
0,1	»	+++	0
0,05	»	+++	0
0,025	»	+++	0
0,01	»	0	0
0,005	»	0	0
0,0025	»	0	0

Resultat: Eiweiß ergibt mit Antimontrisulfid Fällung und Andeutung von unregelmäßigen Reihen.

Tabelle X demonstriert die hemmende Wirkung der Salze und gleichzeitig die des Eiweißes.

Tabelle XI zeigt, daß Eiweiß wie Salz die Fällung begünstigen.

Aus Tabelle XII ist zu ersehen, daß bei steigenden Antimontrisulfidmengen der Eiweißschutz nicht ausreicht.

VI. Arsentrisulfid.

Tabelle XIII.

Abfallende Eiweißmengen. Eiereiweißlösung (in 100 ccm 0,27 g N).

Eiweiß	Arsentrisulfid	
1	1 ccm	+++
0,5	»	0
0,25	»	0
0,1	»	+++
0,05	»	+++
0,025	»	+++
0,01	»	++
0,005	»	++
0,0025	»	++
0,001	»	0
0,0005	»	0
0,00025	»	0

Resultat: Eiweiß ergibt mit Arsentrisulfid unregelmäßige Fällungsreihen. Versuche in salzhaltiger Lösung wurden nicht angestellt.

VII. Silber nach Carey Lea.

Tabelle XIV.

Abfallende Eiweifsmengen. Eiereiweifslösung ca. 5 % (in 100 ccm 0,8 g N).

	Eiweifs	Silber		+ 2 Tropfen NaCl 10 %
	1	0,04 ccm	+++	0
	0,5	»	+++	0
	0,25	»	+++	0
	0,1	»	0	0
	0,05	»	0	0
	0,025	»	0	0
	0,01	»	0	0
	0,005	»	0	+?
	0,0025	»	0	+?
Kontrolle:	—	»	0	+++

Tabelle XV.

Abfallende Silbermengen. Eiereiweifslösung ca. 5 % (in 100 ccm 0,8 g N).

Silber	Eiweifs		+ 2 Tropfen NaCl 10 %
0,5	1 ccm	0	0
0,25	»	+++	0
0,1	»	+++	0
0,05	»	+++	0
0,025	»	+++	0

Resultat: Silber und Eiweifs fallen nur, wenn Eiweifs konzentriert, Silber verdünnt ist.

Salz hebt die Fällung auf. Ebenso wird Silber gegen Eiweifs durch Salz geschützt. Ein fällungsbefördernder Einflufs der Salze ist nicht zu erkennen.

VIII. Platin nach Bredig.

Tabelle XVI.

Ziegenserum (4 Tage gegen fliefsendes Wasser dialysiert).

Serum	Platinsol	
1	1 ccm	++ } Der Niederschlag besteht zum gröfseren Teil aus Platin
0,5	»	++
0,25	»	++
0,1	»	0
0,05	»	0
0,025	»	0
0,01	»	0

Resultat: Gröfsere Serummengen fällen das kolloidale Platin. In salzhaltiger Lösung wurden keine Versuche vorgenommen.

Anmerkung während der Korrektur: In einer während der Drucklegung dieser Arbeit erschienenen Mitteilung (Hofmeisters Beitr., Bd. VII, H. 12)

b) Besprechung der Versuchsergebnisse.

Die Fällung der Eiweifskörper durch anorganische Kolloide ist einer theoretischen Betrachtung nicht so leicht zugänglich wie die der anorganischen Kolloide untereinander. Bestehen doch schon über die Ursachen der Stabilität von Eiweifslösungen verschiedene Anschauungen. Hardy[1]) nahm an, dafs das Eiweifs nur durch seine elektrische Ladung in Lösung gehalten werde, die je nach der Reaktion der Flüssigkeit eine positive oder negative ist, dafs es im isoelektrischen Punkt also instabil sei, während Billitzer[2]) diese Ansicht nur für koaguliertes Eiweifs zuläfst, die Stabilität nativer Eiweifslösungen dagegen auf die Kleinheit ihrer Teilchen zurückführt und somit im isolelektrischen Punkt die gröfste Unempfindlichkeit nativer Eiweifslösungen gegenüber Elektrolyten annimmt.

Die Fällung zwischen anorganischen Kolloiden wird bekanntlich auf eine Neutralisierung ihrer elektrischen Ladungen zurückgeführt. Fassen wir die Eiweifskörper als elektroamphotere Elektrolyte resp. Zwitterionen auf, so ist die Vorstellung einer Entladung durch ein einsinnig geladenes Kolloid schwer durchführbar, da auf dem Komplex stets eine freie Ladung zurückbleiben mufs.

Billitzer hat nun in seinen umfassenden und für die Theorie der Kolloide sehr wichtigen Arbeiten die Vorstellungen über die Fällung der anorganischen Kolloide untereinander auch auf die Fällungen der eiweifsartigen Stoffe auszudehnen gesucht, indem er die Annahme macht, dafs diese nur dann andere Kol-

berichtet Pauli, dafs Eiweifs, welches 6—8 Wochen lang dialysiert worden ist, weder mit positiven noch mit negativen Kolloiden Fällungen gibt. Pauli benutzt dabei allerdings nicht die reinen Kolloide, sondern die Salze der Schwermetalle, deren Fällungsvermögen er auf ihren Gehalt an kolloidalem Metallhydroxyd zurückführt. Da aber in den Salzen stets auch Jonen vorhanden sind, welche der Fällung entgegenwirken können, auch die Fällung zwischen Kolloiden und Eiweifs an ganz bestimmte Mengenverhältnisse gebunden ist, dürfte die Schwermetallsalzfällung über die Fällbarkeit durch Kolloide keinen sicheren Aufschlufs geben. Im übrigen ist es natürlich durchaus möglich, dafs solange dialysiertes Serum sich gegen Kolloide anders verhält als das in meinen Versuchen benutzte, und es wäre theoretisch ein solcher Unterschied sicherlich von grofsem Interesse.

1) Journ. of physiol. 24 (1899). — Zeitschr. f. physik. Chemie 33 (1901).

2) a. a. O.

loide fällen, wenn sie durch die Reaktion der Flüssigkeit eine diesen entgegengesetzte Ladung angenommen haben. Gelatine ist stets schwach sauer und elektropositiv. Sie gibt daher mit negativen Kolloiden Trübung, nicht mit positiven. Auch auf den negativen Mastix wirkt sie ein, indem sie seine Fällbarkeit durch Salze erhöht (Bechhold, M. Neifser und Verfasser[1]). In alkalischer Lösung, in der die Gelatine negativ ist, treten diese Wirkungen nicht ein.

Diese Anschauung Billitzers ist meiner Ansicht nach nicht haltbar, so wichtig auch die Entdeckung ist, dafs Kolloide durch geringe Reaktionsänderungen umgeladen werden. Um bei den Versuchen mit Mastix zu bleiben, so dürfte wohl bei einer Gelatinekonzentration von 1:2000000, wie sie in den erwähnten Versuchen zur Anwendung kam, kaum noch von einer sauren Reaktion gesprochen werden. Bei Blutserum, Blutegelextrakt etc., die ganz in der gleichen Weise wirken, ist vollends eine saure Reaktion nicht zu beobachten, und schliefslich zeigten ja diese Versuche, dafs dieselbe Eiweifslösung sowohl mit positiven wie mit negativen Kolloiden Fällungen gibt.

Durch Versuche mittels der elektrischen Kataphorese konnte ich nun feststellen, dafs der Ladungssinn der Eiweifskörper gegen Wasser für ihr Fällungsvermögen auf anorganische Kolloide überhaupt nicht ausschlaggebend ist. Hardys koaguliertes Eiweifs, welches zur Anode wandert, gibt trotzdem mit allen untersuchten anorganischen negativen Kolloiden, (Arsen-, Antimontrisulfid, Kieselsäure, Molybdänsäure) starke Fällungen.

Wollte man an der Billitzerschen Anschauung festhalten, so müfste man annehmen, dafs die negativen Kolloide stets sauer, die positiven basisch reagierten. Diese Annahme ist aber sehr unwahrscheinlich, da die Arsentrisulfidlösung z. B. sich kaum Monate lang gehalten haben würde, wenn sie so sauer reagiert hätte, um Eiweifs momentan umzuladen.

---

1) a. a. O.

Weit eher wäre schon daran zu denken, ob nicht das Eiweifs durch ein negatives Kolloid selbst eine positive Ladung annehmen könne. Verhalten sich doch auch schwache Basen (z. B. Aluminiumhydroxyd) starken Basen (Natriumhydroxyd) gegenüber wie Säuren. Ob allerdings eine Beeinflussung eines Kolloids durch das andere vermittelst gleicher Jonen (H-Jonen), welche Landsteiner und Jagic[1]) annehmen, hier in Betracht kommen kann, mufs mindestens zweifelhaft erscheinen, da die H-Jonen Konzentration einer negativen Kolloidlösung wohl kaum grofs genug sein dürfte, um Eiweifs umzuladen. Zudem ist ja die Annahme, dafs H- resp. OH-Jonen abdissociiert werden, vorläufig wohl nur für die oxydartig gebauten Kolloide zulässig, und würde daher die Fällung von Eiweifs durch die kolloidalen Sulfide nicht erklären.

Bei dem gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse ist es daher wohl das einfachste, anzunehmen, dafs das anorganische Kolloid (+ oder —) sich an die eine freie Ladung des Zwitterions-Eiweifs (bzw. amphoteren Kolloids) anlagert und so zur Entstehung gröfserer Komplexe Anlafs gibt, welche sodann ausfallen.

Eine Konsequenz dieser Anschauung ist, dafs die ausfallenden Kolloideiweifsmischungen stets noch eine freie elektrische Ladung tragen[1]), und damit erklärt sich vielleicht der grofse Einflufs, welchen die Gegenwart von Salzen auf die Kolloideiweifsfällungen ausübt, vor allem auch die lösende Wirkung, welche die Salze auf die entstehenden Niederschläge zeigen. Denn nach den wichtigen Untersuchungen Paulis[2]) gibt es ja Jonen, welche auf die Eiweifsfällungen einen hemmenden Einflufs besitzen, offenbar also die Ladung des Eiweifses vergröfsern. Auch an eine Beeinflussung der Ladung der Eiweifskörper durch Salze wäre zu denken[3]); konnte doch Pauli beobachten, dafs in Gegenwart von H-Jonen die Reihenfolge im Fällungsvermögen der

1) a. a. O.

2) Hofmeisters Beitr., Bd. 2, H. 1, Bd. 3, H. 4—6, Bd. 5, H. 1 u. 2.

3) Experimentell liefs sich eine solche nicht nachweisen, da Hardys koaguliertes Eiweifs bei 220 Volt und Stromstärken bis zu 1,5 Ampere in salzhaltiger Lösung gar keine Wanderung zeigte, offenbar infolge des zu geringen Widerstandes der Lösung.

Alkalisalze sich umkehrt. Aus diesen Gesichtspunkten dürfte die fast völlige Umkehr der Fällungskurve zwischen Eiweifs und Kolloiden in salzhaltiger Lösung, die Hemmung in ausfallenden Gemischen, die Fällung überneutralisierter Mischungen verständlich werden. Eine genauere Analyse der Beobachtungen dürfte aber wohl erst möglich sein, wenn die Wirkung der einzelnen Jonen bei diesen Vorgängen genauer studiert würde.

II. Schutzkolloide.

Die erwähnten Versuche über die Kolloideiweifsfällungen stehen in naher Beziehung zu den Wirkungen der sog. »Schutzkolloide«[1]) und dürften diese in einem ganz anderen Licht erscheinen lassen. Da die Eiweifskörper mit denselben Kolloiden, welche sie gegen Salze schützen, in salzfreier Lösung bei bestimmten Mengenverhältnissen Fällungen geben, so ist es überhaupt fraglich, ob die Trennung in »Schutzkolloide« und »Fällungskolloide« prinzipiellen Unterschieden entspricht.[2]) Vielmehr scheinen fällende (oder wenigstens fällungsbefördernde) und hemmende Wirkungen stets miteinander verknüpft zu sein.

Sodann ist aber zu beachten, dafs instabile anorganische Kolloide durch Eiweifs allerdings vor der Ausflockung durch Salze geschützt werden, dafs umgekehrt aber auch die Ausflockung der Eiweifskörper durch stabilere anorganische Kolloide in Gegenwart von Salzen gehemmt wird.

Die Schutzwirkung der Eiweifskörper erscheint somit nur als ein Ausschnitt der Fällungskurve zwischen Eiweifs und Kolloid in salzhaltiger Lösung.

Auf eine Ansicht, welche Billitzer[3]) über die Wirkung der Schutzkolloide entwickelt hat, sei hier noch kurz eingegangen. Da dieser Autor fand, dafs Gelatine auch dann schützende

---

1) Schulz und Zsymondy, Zeitschr. f. analyt. Chemie, 40, S. 697. — Hofmeisters Beitr., Bd. 3, S. 137.

2) Allerdings mufs bemerkt werden, dafs Gelatine z. B. in salzfreier Lösung mit Mastix keine Fällung ergibt. Möglicherweise sind aber die entstehenden Komplexe, wie Billitzer annimmt, nur zu klein, um auszufallen. Auch dürfte der Einflufs verschiedener Temperaturen dabei noch zu wenig studiert sein.

3) Zeitschr. f. physik. Chemie, Bd. 51, S. 162.

Eigenschaften für Kolloide zeigt, wenn sie durch die Reaktion der Lösung eine diesen gleiche Ladung trägt, so nimmt er bei diesem Vorgang eine direkte Einwirkung des Eiweifses auf die Kolloide überhaupt nicht an, glaubt vielmehr, dafs die Gelatine, resp. das Eiweifs das Salz gleichsam für sich in Beschlag nimmt und so von dem instabileren Kolloid ablenkt. Demgegenüber mufs jedoch betont werden, dafs die schützende Gelatinemenge dann der Salzmenge proportional sein müfste, während in den Versuchen von Bechhold, M. Neifser und Verfasser[1]) das Gegenteil nachgewiesen wurde, nämlich gänzliche Unabhängigkeit der Schutzgrenze vom Salzgehalt, welche vielmehr von der Menge des zu schützenden Kolloids lediglich abhängig ist.

Hingegen werden die Befunde Billitzers unter der Annahme, dafs anorganische Kolloide auch durch gleichsinnig geladenes Eiweifs beeinflufst werden können, leicht verständlich.

III. Theoretische Bemerkungen zu den Kolloidfällungen.

Da es sich bei den vorliegenden Versuchen um die Einwirkung von Salzen auf anorganische und organische Kolloide handelt, so mögen einige Bemerkungen über die Theorien der Kolloidfällungen durch Elektrolyte hier Platz finden.

Die Anschauungen über die Fällungen der anorganischen Kolloide und der Eiweifskörper bewegten sich auf verschiedenen Wegen. Die einfachen Beziehungen zwischen den Ladungen der anorganischen Kolloide und dem Fällungsvermögen der Jonen liefsen die elektrischen Theorien entstehen (Hardy[2]), Bredig[3]), Billitzer[4]), während bei der Aussalzung der Eiweifskörper mehr an einen Kampf der Salze mit dem Eiweifs um das Lösungsmittel gedacht wurde (Hofmeister[5]), Spiro[6]). Ursprünglich glaubte man sogar die Wirkung der Leichtmetalle bei der Aussetzung als »Neutralsalzwirkung« von der eigentlichen »Jonen-

1) a. a. O.
2) a. a. O.
3) Anorganische Fermente, Leipzig, 1901.
4) a. a. O.
5) Archiv f. exper. Path. u. Pharmakol., Bd. 25, 27 u. 28.
6) Hofmeisters Beitr., Bd. 4, S. 300.

wirkung« bei den Schwermetallsalzen und den Fällungen der anorganischen Kolloide prinzipiell scheiden zu müssen. Wenn nun auch diese Trennung nach dem Nachweise Paulis[1]), dafs auch die Wirkung der Alkalisalze auf Eiweifs sich additiv aus den Jonenwirkungen ergibt, nicht mehr aufrechtzuerhalten ist, so mufs doch bemerkt werden, dafs die Entziehungstheorie (Hofmeister) einige Tatsachen gut erklärt, welche von den elektrischen Theorien unberührt gelassen werden. Vor allem wäre die wichtige Entdeckung Hofmeisters[2]) zu erwähnen, dafs die Salze in derselben Reihenfolge, in welcher sie sich nach ihrem Eiweifsfällungsvermögen ordnen, auch die Quellung von Gelatinescheiben verhindern, gleichsam als ob ihr Fällungsvermögen mit einer gewissen Anziehung auf das Lösungsmittel im Zusammenhang stünde.

Im folgenden sei nun auf einige, wie mir scheint, bisher nicht beachtete, sehr auffallende Beziehungen zwischen Wasser anziehenden Kräften der Jonen und einigen Eigenschaften, die auch bei der Fällung der Kolloide eine Rolle spielen, hingewiesen, die möglicherweise eine Verbindung zwischen den elektrischen Theorien und den Entziehungstheorien anbahnen könnten. Dafs die hier in Betracht kommenden Anziehungskräfte auf das Wasser nichts mit den osmotischen Kräften zu tun haben, wie man ursprünglich annahm, erhellt schon daraus, dafs diese rein kolligative Eigenschaften der Molekeln darstellen, überdies bei Nichtelektrolyten in der gleichen Weise vorhanden sind.

Dagegen offenbaren die Jonen ein Anziehungsvermögen für Wasser in der Kontraktion, welche beim Auflösen von Salzen zu beobachten ist. In ihrer Theorie der Elektrostriktion führten Drude und Nernst[3]) aus, dafs diese Volumverminderung durch das elektrostatische Feld der Jonen bedingt wird, indem in diesem das Dielektrikum Wasser sich zusammenzieht. Da die Kontraktion in unmittelbarer Nähe der Jonen am stärksten ist, so kann man aber auch

1) a. a. O.

2) a. a. O.

3) Zeitschr. f. physik. Chemie, Bd. 15.

von einer dielektrischen Anziehung der Jonen auf das Lösungsmittel sprechen.

Die Gröfse dieser Kontraktion wurde nun durch Kohlrausch und Hellwachs[1]) und Valson[2]) bei den verschiedenen Elektrolyten gemessen. Besonders der letztere Autor stellte bei einer grofsen Reihe von Salzen vergleichende Untersuchungen an und gelangte zu dem wichtigen Resultat, dafs die Volumkontraktion eine additive Eigenschaft der Jonen ist (wie die Kolloidfällung), und dafs jedes Jon einen bestimmten Modul besitzt. Sehr interessant ist es nun, dafs die Jonen sich nach der Gröfse der durch sie bewirkten Kontraktion in dieselbe Reihe ordnen lassen wie nach ihrem Fällungsvermögen für Eiweifs.

So fand Valson die Kontraktion in Normallösungen der betreffenden Salze (C. r. Bd. 77 S. 803):

$Na_2B_4O_7$	= 34,4	$NH_4B_4O_7$	= 34,4	K_2SO_4	= 13,2
Na_2CO_3	= 21	$(NH_4)_2CO_3$	= 21	KFl	= 12,8
Na_2SO_4	= 16,7	$(NH_4)_2SO_4$	= 10,1	KCl	= 8,8
NaFl	= 9,7	NH_4Fl	= 3,5	KNO_3	= 9,6
NaCl	= 9	NH_4Cl	= −2,1	KBr	= 11,1
$NaNO_3$	= 8,5	NH_4NO_3	= 0,1	KJ	= 9,2
NaBr	= 8	NH_4Br	= −3,6		
NaJ	= 5,4	NH_4J	= −5,1		

Bei den Natriumsalzen fällt die Reihenfolge der Anionen vollkommen mit der von Hofmeister und Pauli festgestellten für die Eiweifsfällung zusammen. Bei den Kalium- und Ammoniumsalzen finden sich an einzelnen Stellen kleine Abweichungen, doch ist im ganzen auch hier die Übereinstimmung eine sehr gute, zumal wenn man erwägt, dafs die Methode Valsons wohl kleine Fehlerquellen in sich schliefst und vor allem die elektrolytische Dissoziation der Salze dabei nicht berücksichtigt wurde.

---

1) Wied. Ann. 53 (1894) und 56 (1895).

2) Compt. rend. d. sciences de l'Acad. des scienc., Bd. 73, S. 441, 1376. — Valson et Favre, ibidem, Bd. 73, S. 1144, Bd. 77, S. 577, 802, 907; vgl. auch Nernst, Lehrbuch d. theoret. Chemie, 4. Aufl., S. 383.

Es ergibt sich somit, dafs ein Salz um so stärker eiweifsfällend wirkt, je gröfser die durch sein Anion hervorgerufene Volumkontraktion ist. Wie die Tabellen zeigen, ist das additive Verhalten nicht genau erfüllt, vielmehr zeigen die Borate und Karbonate, dafs der Einflufs des Kations um so geringer wird, je stärker das Anion wirkt. Ganz ähnlichen Verhältnissen begegnet man auch bei der Kolloidfällung.

Bei den Kationen ist die Übereinstimmung zwischen der Volumkontraktion und der Eiweifsfällung keine so vollkommene; doch finden sich die allgemeinen Gesetzmäfsigkeiten auch hier wieder. So stehen nach steigender Kontraktion geordnet zuerst NH_4 und sodann K und Na, weiterhin die Erdalkalien, während die Schwermetalljonen im allgemeinen eine sehr starke Volumverminderung verursachen. Wie also die Kationen mit niedriger Entladungsspannung im allgemeinen Eiweifs und anorganische Kolloide am stärksten fällen, so zeigen sie auch die gröfste dielektrische Anziehung auf Wasser.

Schliefslich sei darauf hingewiesen, dafs auch die Gröfse der Ladung eines Jons die Stärke der Elektrostriktion quantitativ in ähnlicher Weise bestimmt wie das Fällungsvermögen für Salze. Schulze[1]) machte schon vor längerer Zeit darauf aufmerksam, dafs die Fällkraft eines Jons stark mit seiner Wertigkeit wächst. Auch die Gröfse der Elektrostriktion mufs nach der Theorie von Nernst und Drude mit der Ladung der Jonen steigen.[2])

Es mufs bemerkt werden, dafs die Volumkontraktionen, die sich in obigen Tabellen finden, streng genommen nicht allein von der Elektrostriktion abhängen, da Valson wasserfreie Salze benutzte. Von der Volumverminderung ist also eigentlich diejenige abzuziehen, die bei der Aufnahme des Kristallwassers ein-

1) Journ. f. prakt. Chemie, Bd. 25, S. 431.

2) Von Spiro (a. a. O.) wurde in der erwähnten Arbeit auf Beziehungen zwischen dem Fällungsvermögen der Jonen, ihrem Einflufs auf die Katalyse durch H und OH-Jonen, auf die Ausflufsgeschwindigkeit des Wassers, ihrer Neigung, übersättigte Lösungen zu bilden, und verschiedenen Eigenschaften, die der Verf. mit der inneren Reibung der Salzlösungen in Zusammenhang bringt, hingewiesen. Höchst wahrscheinlich ist auch diese eine Funktion der Elektrostriktion.

tritt. Aber auch dann bleibt die Gesetzmäfsigkeit im allgemeinen erhalten, wie die folgende Tabelle zeigt:

Na_2	= 13,5	$NaNO_3$	= 8,5
Na_2CO_3	= 7,2	NaBr	= 4
Na_2SO_4	= 10,9	NaJ	= 4,4.
NaFl	= 9,7		
NaCl	= 9		

Möglicherweise steht auch die Bindung des Kristallwassers mit den elektrostatischen Kräften, welche die dielektrische Anziehung bedingen, im Zusammenhang; denn es ist auffallend, dafs die Salze, welche die stärkste Volumkontraktion hervorrufen, auch kristallwasserhaltiger sind[1]).

Es mag noch auf einige Möglichkeiten hingewiesen werden, den Zusammenhang zwischen Fällungsvermögen der Salze und der durch sie bewirkten Volumkontraktion zu erklären. Der älteren Hofmeister'schen Entziehungstheorie nähert sich die Theorie von Wetham und Wright, welche dielektrischen Kräften der Jonen ebenfalls Rechnung trägt. Diese Theorie, welche von der Annahme ausgeht, dafs das Wasser infolge seiner gröfseren Dielektrizitätskonstante in das elektrische Feld der Jonen hineingezogen würde und so die Kolloidteilchen gewissermafsen auspreſst, leidet jedoch an dem Übelstand, dafs sie nicht zu erklären vermag, warum stets das dem Kolloid entgegengesetzt geladene Jon bei dem Fällungsvorgang eine so mafsgebende Rolle spielt.

Dagegen liefse sich vielleicht durch eine Modifikation der Billitzerschen Theorie eine Auffassung gewinnen, die eine einheitliche Erklärung der beobachteten Tatsachen gestatten würde. Billitzer vergleicht die Jonen bei der Fällung der Kolloide mit Kondensationskernen, welche die Kolloidteilchen sammeln; bei dieser Anziehung nimmt Billitzer offenbar ein Aufeinanderwirken elektrischer Ladungen an; denn er ist der Meinung, dafs die ausfallenden Koagula elektrisch neutral seien. Grofse Schwierigkeiten erwachsen nun aber daraus, dafs Billitzer

1) Auch hierbei haben die Anionen einen stärkeren Einflufs als die Kationen.

dann natürlich annehmen mufs, dafs die Ladung eines Kolloid teilchens sehr viel kleiner als die eines Jons sei, während doch anderseits nach seiner Theorie die auf den Kolloidteilchen durch Abdissociieren von Jonen zurückbleibende Ladung mindestens einer Jonenladung äquivalent sein müfste.

Diese Schwierigkeit liefse sich vielleicht umgehen, wenn man den Vergleich mit den Kondensationskernen weiter durchführt. Bei der Kondensation übersättigten Wasserdampfes durch Luftjonen findet ja, wie die berühmten Untersuchungen Thompsons gezeigt haben, eine Anziehung der Jonen auf die elektrisch neutralen Wasserteilchen statt, und diese Anziehung wird auf dielektrische Kräfte zurückgeführt (Nernst). Es wäre wohl denkbar, dafs auch bei der Fällung der Kolloide derartige Kräfte neben den Ladungen der Kolloidteilchen eine Rolle spielen. Jedenfalls wäre unter dieser Annahme der Parallelismus zwischen dem Fällungsvermögen der Jonen und ihrer dielektrischen Anziehung auf das Wasser wohl verständlich.

IV. Immunkörperreaktionen.

a) Präzipitine.

Bei den spezifischen Präzipitinreaktionen wurden von M. Neifser[1]) sehr ähnliche Beobachtungen gemacht, wie sie soeben bei den Kolloideiweifsfällungen berichtet wurden.

Mischt man ein präzipitierendes Serum mit seinem homologen Eiweifskörper in 0,85 proz. Kochsalzlösung in geeigneten Mengenverhältnissen, so erfolgt bekanntlich eine Fällung. Dialysiert man nun vorher beide Flüssigkeiten mehrere Tage und mischt sie dann, so fällt der Niederschlag viel mächtiger aus, und diese Fällung löst sich wieder, sobald man Kochsalz hinzufügt. Das gleiche Resultat erhält man, wenn man vorher die Sera mit destilliertem Wasser verdünnt und einen Strom von Kohlensäure hindurchleitet, wobei die Globuline zum grofsen Teil ausfallen. Wir finden also auch bei den Präzipitinen bei

---

1) Hygien. Rundschau, 1903, S. 1261.

gewissen Mischungsverhältnissen eine Fällung in salzfreier, bei andern eine solche in salzhaltiger Lösung.

Die Ähnlichkeit mit dem Verhalten der Kolloideiweifsfällungen läfst vermuten, dafs die eigentümliche Rolle, welche die Salze bei der spezifischen Präzipitation spielen, darauf zurückzuführen ist, dafs dabei ein amphoteres Kolloid mit einem sauren oder basischen reagiert, und es ist nicht ausgeschlossen, dafs eine weitere Aufklärung dieser Verhältnisse auch Anhaltspunkte für die Erforschung der chemischen Natur der Immunkörper liefern wird.

Es mufs allerdings bemerkt werden, dafs die Annahme nicht ausgeschlossen ist, dafs es zwei verschiedene Präzipitine gibt, von denen das eine in salzhaltiger, das andere in salzfreier Lösung wirkt. Diese müfsten beide spezifische Reaktionsprodukte sein. Weitere Versuche müssen hierüber entscheiden; doch liegt bei der auffallenden Analogie zu den Fällungen von Eiweifs durch Kolloide (auch Histon) vorläufig keiu Grund vor, von der einfacheren Vorstellung abzugehen, dafs beide identisch sind.

b) Agglutinine.

In Anlehnung an die Verhältnisse bei der Präzipitation gelang es mir, den Nachweis zu führen, dafs auch eine Bakterienagglutination in salzfreier Lösung existiert und zwar bis zu nicht unerheblichen Verdünnungen (1:1000). Allerdings wich ich bei diesen Versuchen von der Versuchsanordnung Bordets[1]) ab, welcher bekanntlich durch seine Versuche dartat, dafs die Salze für den Vorgang der Ausflockung notwendig sind. Während Bordet die Bakterien bei einer bestimmten Konzentration mit agglutinierendem Serum behandelte, mehrmals wusch und die abzentrifugierten Bakterien sodann in destilliertem Wasser, resp. Kochsalzlösung aufschwemmte, dialysierte ich das Serum mehrere Tage und liefs es dann auf salzfreie, durch 1% Formalin abge-

1) a. a. O., vgl. auch Friedberger, Zentralbl. f. Bakt., Bd. 31, und Joos, J. f. Hygiene Bd. 36 und 40.

tötete Bakterienaufschwemmungen einwirken. Stets beobachtete ich auch in salzfreier Lösung eine ihrem Aussehen nach typische Bakterienagglutination. Die Verdünnungen, in denen diese noch eintrat, waren ziemlich wechselnde, und zwar scheint das Alter des Serums eine gewisse Rolle zu spielen. Wenigstens geben alte getrocknete Pferdesera stets nur eine mäfsige Agglutination in salzfreier Lösung, indem dieselbe häufig sehr spät eintrat und erst nach einigen Tagen komplett wurde. Frische Sera agglutinierten rasch (Kaninchen-, Ziegen-, Rinderserum), doch schwankte auch ihr Titer nicht unerheblich. Meist lag er zwischen 1:200 und 1:1000, doch kamen auch Sera zur Beobachtung, die in weit geringerem Grade in salzfreier Lösung wirkten.

Die weitere Verfolgung dieser Beobachtung zeigte jedoch, wie aufserordentlich vorsichtig man in der Deutung von Vorgängen sein mufs, die sich in einer so kompliziert zusammengesetzten Flüssigkeit, wie sie das Blutserum ist, abspielen, und wie häufig verwickeltere Vorstellungen an Stelle der einfacheren Erklärungsmöglichkeiten treten müssen.

Es zeigte sich nämlich, dafs die Höhe, in der ein Serum in salzfreier Lösung agglutiniert, von seinem Titer in salzhaltiger Lösung unabhängig ist, und dafs Normalsera sich in dieser Beziehung den Immunseris durchaus gleich verhalten. So gab auch ein normales Kaninchenserum noch in der Verdünnung 1:1000 in salzfreier Lösung deutliche Agglutination, während es in salzhaltiger Lösung fast gar nicht wirkte[1]) (s. Tabelle). Das Gleiche beobachtete ich bei den Seris anderer Spezies (Ziege, Rind). Will man nicht die Annahme machen, dafs die Spezifität der Agglutinationsreaktion nur in salzhaltiger Lösung in die Erscheinung tritt (Henri[2]), Zaugger[3]), so spricht diese Feststellung wohl sehr dafür, dafs die Substanzen, welche in salzfreier Lösung wirken, mit den spezifischen Agglutininen nicht

1) Damit ist auch der Einwand widerlegt, dafs ungenügende Entfernung der Salze die Agglutination in »salzfreier« Lösung bedingen könne.

2) a. a. O.

3) a. a. O.

identisch sind, eine Vermutung, für die noch weitere Beweise erbracht werden.

Tabelle I.

Typhuskaninchenserum wird 4 Tage gegen fliefsendes Wasser dialysiert und filtriert.

Serum	Dünne Bakterienaufschwemmung	In reinem Wasser	+ 3 Tropfen Na Cl 10 %
1 : 2	1 Tropfen	+++	+++
1 : 4	»	+++	+++
1 : 8	»	+++	+++
1 : 16	»	+++	+++
1 : 32	»	+++	+++
1 : 64	»	+++	+++
1 : 128	»	+++	+++
1 : 256	»	+++	+++
1 : 512	»	0	+++
1 : 1024	»	+++	+++
1 : 2048	»	0	+++
1 : 4096	»	0	+++

Beobachtung nach 2h bei 37°, 20h bei Zimmertemperatur.

Tabelle II.

Normales Kaninchenserum wird in der gleichen Weise behandelt.

Serum	Dünne Bakterienaufschwemmung	In reinem Wasser	+ 3 Tropfen Na Cl 10 %
1 : 2	1 Tropfen	+++	+++
1 : 4	»	+++	0
1 : 8	»	+++	0
1 : 16	»	+++	0
1 : 32	»	+++	0
1 : 64	»	+++	0
1 : 128	»	++	0
1 : 256	»	++	0
1 : 512	»	+++	0
1 : 1024	»	+++	0
1 : 2048	»	0	0
1 : 4096	»	0	0

Sehr merkwürdige Resultate erhielt ich bei dem Versuch, beide Substanzen mit Hilfe der Ehrlichschen Absorptionsmethode zu trennen. Es stellte sich nämlich wiederholentlich heraus,

dafs nach Einbringung von Bakterien in die salzfreie Lösung der Agglutinationstiter ganz erheblich zugenommen hatte. Ganz dasselbe beobachtete ich, wenn ich mit einer Bakterienart (Typhus, Koli, Vibrio Metschnikoff) absorbierte und nunmehr untersuchte, ob das Agglutinin für diese verschwunden, für die anderen Bakterienarten aber erhalten war. Auch bei diesen Versuchen stieg häufig das Agglutinationsvermögen erheblich und zwar bisweilen nicht nur für die gleiche Art, sondern auch für eine der andern.

Im ganzen waren die Resultate so wechselnde und widersprechende, dafs ich auf diesem Wege zu einer Entscheidung der Frage, ob Agglutinin (Aqua dest.) und Agglutinin (NaCl) identisch sind, nicht gelangen konnte.

Worauf die soeben beschriebene paradoxe Tatsache beruht, kann ich nicht mit Sicherheit angeben, konnte jedoch feststellen, dafs gewisse physikalische Faktoren auf das Agglutinationsvermögen der salzfreien Sera von grofsem Einflufs sind. Ein und dasselbe Serum zeigte nämlich, zu verschiedenen Zeiten untersucht, ganz schwankende Agglutinationswerte und vor allem erwies sich die Temperatur, bei der die Sera vor Anstellung des Versuches aufgehoben wurden (Eisschrank oder Zimmertemperatur), nicht ohne Einflufs auf das Agglutinationsvermögen. Ich neige der Ansicht zu, dafs die durch Dialyse nie ganz zu entfernenden Globuline bei der Agglutination der salzfreien Sera eine Rolle spielt, wozu mich folgende Beobachtung veranlafst. Setzt man die Verdünnungen des Serums an und stellt die Röhrchen für 24 Stunden in den Eisschrank, so bildet sich ein ziemlich massiger Niederschlag (der bei Zimmertemperatur ziemlich gering ausfällt), und nach dessen Entfernung war das Agglutinationsvermögen in einem grofsen Teil der Röhrchen verschwunden. Allerdings geben auch reine Serumalbuninlösungen mit Bakterien Fällungen, aber nur in höheren Konzentrationen.

So interessant vielleicht eine Fortführung dieser Untersuchungen wäre, so habe ich doch davon Abstand genommen, da sie nicht im Rahmen dieser Arbeit liegen, zumal auf anderem

Wege der Nachweis erbracht werden konnte, dafs die spezifischen Agglutinine in salzfreier Lösung nicht wirken.

Benutzt man nämlich wieder die Bordetsche Versuchsanordnnng, aber mit der Abänderung, dafs man das agglutinierende Serum in allen möglichen Verdünnungen auf die Bakterien einwirken läfst, so läfst sich auch bei den stärksten Serumkonzentrationen eine Reagglutination in salzfreier Lösung nicht beobachten. Allerdings ist es dabei nötig, die agglutinierten Bakterien aufserordentlich stark zu zerschütteln, da sonst auch nach mehrmaligem Waschen stets wieder Reagglutination auch in Abwesenheit von Salzen erfolgt. Je mehr Agglutinin gebunden ist, um so schwieriger wird es, die Bakterien wieder völlig homogen zu verteilen, ein Beweis dafür, dafs das Agglutinin auch ohne Salze bereits eine nachweisbare Anderung in der Oberflächenbeschaffenheit der Bakterien herbeiführt.

Das Resultat dieser Untersuchungen ist, dafs die spezifischen Agglutinine in salzfreier Lösung unwirksam sind, und dafs die Ahnlichkeit mit der Präzipitinreaktion und den Kolloideiweifsfällungen in dieser Hinsicht eine nur äufserliche ist.

Ein Kolloid, welches nur in salzhaltiger Lösung von Eiweifs gefällt wird, liefs sich nicht auffinden, doch sei darauf hingewiesen, dafs Suspensionen (z. B. Mastix) das gleiche Verhalten wie Bakterien aufweisen (Bechhold, M. Neifser und Verf.[1]), so dafs möglicherweise der Suspensionscharakter eine Rolle bei dem Phänomen der Bakterienagglutination spielt. Es sei aber eine andere Erklärungsmöglichkeit erwähnt. Bechhold, M. Neifser und Verf. sehen sich auf Grund ihrer Versuche bereits zu der Annahme genötigt, dafs die Bakterien neben den fällbaren auch hemmende Stoffe enthalten, eine Ansicht, welche durch die experimentellen Arbeiten von Porges und Weil durchaus bestätigt wurde und dafs die Wirkung des spezifischen Agglutinins auf eine Ausschaltung dieses hemmenden Faktors zurückzuführen ist. Machen wir nun die Annahme, dafs die Bakterien Eiweifs und elektronegative Kolloide (Nukleine) in einer Mischung enthalten,

1) a. a. O.

die in salzfreier Lösung stabil, durch Salze gefällt wird, so bleibt die Analogie zu den Kolloideiweiſsfällungen gewahrt und gleichzeitig wird es verständlich, daſs das Agglutinin bei keiner Konzentration die Bakterien in salzfreier Lösung fällt. Diese Annahme ist natürlich zunächst rein hypothetischer Natur, es sei aber darauf hingewiesen, daſs Friedenthal und Verf.[1]) auf Grund anderer Tatsachen zu einer ganz ähnlichen Vorstellung über den Vorgang der spezifischen Präzipitation geführt wurden. Auch dort wurde die Annahme gemacht, daſs das präzipitierende Serum bereits die beiden Komponenten des Niederschlags (Eiweiſs und einen histonartigen [?] Körper) enthält und daſs durch die präzipitable Substanz nur gewisse hemmende Einflüsse beseitigt werden. Es ergäbe sich so eine bemerkenswerte Übereinstimmung zwischen dem Vorgang der Präzipitation und der Agglutination, nur mit dem Unterschied, daſs bei den Präzipitaten die gefällte Substanz dem Immunserum, bei den Bakterien dem Antigen entstammt.

Zusammenfassung der Resultate.

1. Salzfreies Eiweiſs fällt mit allen untersuchten basischen und sauren Kolloiden.
2. Bei derselben Kolloideiweiſsmischung hat Salzzusatz gleichzeitig einen hemmenden und fällungsbefördernden Einfluſs. Der Erfolg hängt von dem Mengenverhältnis ab, in dem Kolloid und Eiweiſs gemischt werden.
3. Die Schutzwirkung der Eiweiſskörper stellt sich als ein Teil der Fällungskurve zwischen Eiweiſs und Kolloid in salzhaltiger Lösung dar.
4. Anorganische Kolloide fällen auch elektrisch gleichsinnig geladenes Eiweiſs.
5. Das Fällungsvermögen der Jonen ist eine Funktion ihrer dielektrischen Anziehung auf das Wasser.

1) Zeitschr. f. experim. Pathologie u. Therapie, Bd. III, S. 84.

6. Die Rolle der Salze bei der Präzipitinreaktion ist der bei der Kolloideiweifsfällung ähnlich.
7. Bakterien (Typhus, Koli, V. Metschnikoff) werden durch salzfreies Serum agglutiniert (bis 1 : 1000).
8. Es besteht in dieser Beziehung kein Unterschied zwischen Normal- und Immunseris.

Herrn Geh. Medizinalrat Prof. Dr. Rubner erlaube ich mir für das dieser Arbeit entgegengebrachte fördernde Interesse meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Der Einflufs der Verankerung des lytischen Ambozeptors auf die Zelle.

(Bemerkung zu der von Leuchs in diesem Archiv, Bd. 54, Heft 4, erschienenen Arbeit „Sind bei der bakteriziden Wirkung des Blutserums osmotische Vorgänge im Spiel?")

Von

Privatdozent Dr. **E. Friedberger,**
I. Assistenten am Institut.

(Aus dem Kgl. Hygienischen Institut der Universität Königsberg i. P.
Direktor: Prof. R Pfeiffer.)

Im ersten Teil dieser aus dem Münchener hygienischen Institut hervorgegangenen Veröffentlichung berichtet G. Leuchs über den Einflufs osmotischer Schädlichkeiten auf mit Immunkörper beladene Bakterien im Vergleich zu Normalbakterien. Die Arbeit, die »keine gröfsere Hinfälligkeit der mit Immunkörper präparierten Danubikuskeime gegen osmotische Schädlichkeiten erwies«, schliefst sich an eine frühere gleichfalls aus dem Münchener hygienischen Institut erschienene Publikation von Röfsle[1]) an, der bei analogen Untersuchungen mit roten Blutkörperchen zu denselben Resultaten wie Leuchs gekommen war.

In der Arbeit von Leuchs ist nicht erwähnt, dafs ich in einer im Jahre 1904 im Zentralblatt für Bakteriologie, Abt. I, Bd. 37 Heft 1 erschienenen Arbeit »Ein Beitrag zur Wirkungsweise lytischer Immunkörper (Ambozeptoren)« bereits vor Röfsle derartige Versuche an mit Immunkörpern beladenen Blutkörperchen

1) Münchner med. Wochenschr., 1904, Nr. 42.

als auch namentlich an Bakterien angestellt habe. Nur habe ich nicht wie die beiden Autoren mich darauf beschränkt, ausschliefslich osmotische Schädigungen zu untersuchen, sondern habe, wenigstens für die Bakterien, auch schädigende Einflüsse anderer Art in den Kreis meiner Untersuchungen einbezogen.

Meine Resultate stimmen mit den späteren von Röfsle sowie Leuchs vollkommen überein, wie sich aus den folgenden Zitaten meiner Arbeit ergibt, die zugleich über die Art meiner Versuche genügend Aufschlufs gewähren:

»War diese Ehrlich-Pfeiffersche Anschauung richtig, so dürfte ein Bakterium, das sich mit spezifischem Ambozeptor beladen hatte, gegenüber Schädigung chemischer oder physikalischer Natur sich nicht anders verhalten wie ein ambozeptorfreies. Anders ist es nach der Auffassung Baumgartens, Grubers und auch Bordets. Nach ihnen bedeutet die Verankerung des Ambozeptors an das Bakterium bereits eine Schädigung seiner vitalen Energie, und es war zu erwarten, dafs darnach mit Ambozeptor beladene Bakterien gegenüber chemisch und physikalisch schädigenden Einflüssen weniger resistent, gewissermafsen minderwertiger sich erwiesen, im Vergleich zu normalen.

Um diese Frage zu entscheiden, habe ich gleiche Mengen normaler und mit inaktiviertem Immunserum beladener Cholerabakterien der Einwirkung des Sublimates hoher Temperatur und verschieden prozentiger Kochsalzlösung unter sonst absolut gleichen Bedingungen ausgesetzt.

Die Sublimatversuche sollten als Prototyp für den Einflufs einer rein chemischen Schädigung, die Versuche mit erhöhter Temperatur als solcher einer rein physikalischen, die Kochsalzversuche endlich als Prototyp einer osmotischen Schädigung dienen.« (l. c. p. 127.)

. . . . . . »erschienen die Erythrozyten als ein Demonstrationsobjekt par excellence, wo es sich darum handelte, Differenzen in dem Einflufs osmotisch wirkender Schädlichkeiten auf beladene und unbeladene Zellen zu studieren. Es wurden deshalb die Versuche mit Blutkörperchen ausschliefslich in dieser Richtung hin unternommen.« (l. c. p. 130.)

»Es zeigte sich keine Differenz zwischen den mit Immunserum behandelten und den anderen Erythrozyten bezüglich der Einwirkung hypertonischer und hypotonischer Salzlösungen.« (ibid.)

»Meine Versuche dürften dazu geeignet sein, die Anschauung von der Schädigung eines Bakteriums bzw. einer Zelle durch die blofse Verankerung eines spezifischen Ambozeptors zu widerlegen.« (l. c. p. 127.)

Königsberg i. Pr., den 27. Dezember 1905.

Zusatz zu der vorstehenden Bemerkung Dr. Friedbergers.

Von

Prof. **Max Gruber.**

Die Versuche von Dr. Leuchs wurden zu gleicher Zeit mit den Versuchen Dr. Rößles im Jahre 1904 angestellt; vor dem Erscheinen der Arbeit Friedbergers. Trotzdem ist der Prioritätsanspruch Dr. Friedbergers vollkommen berechtigt und es ist nur durch ein unliebsames Versehen geschehen, daſs die Abhandlung Friedbergers von Dr. Leuchs nicht zitiert wurde.

ARCHIV FÜR HYGIENE.

(BEGRÜNDET VON **MAX v. PETTENKOFER.**)

UNTER MITWIRKUNG

VON

Prof. Dr. O. BOLLINGER, München; Prof. Dr. BONHOFF, Marburg a. L.; Prof. Dr. R. EMMERICH, München; Prof. Dr. F. ERISMANN, Zürich; Prof. Dr. HEIM, Erlangen; Prof. Dr. F. HUEPPE, Prag; Prof. Dr. KABRHEL, Prag; Prof. Dr. F. KRATSCHMER, Wien; Prof. Dr. K. LEHMANN, Würzburg; Prof. Dr. A. LODE, Innsbruck; Prof. Dr. L. PFEIFFER, Rostock; Prof. Dr. W. PRAUSNITZ, Graz; Prof. Dr. F. RENK, Dresden; Prof. Dr. SCHOTTELIUS, Freiburg i. B.; Generaloberarzt Dr. A. SCHUSTER, München; Prof. Dr. WERNICKE, Posen

HERAUSGEGEBEN

VON

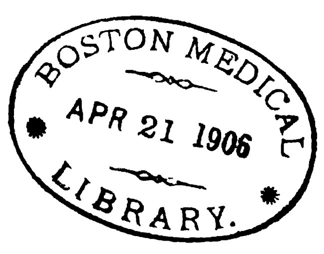
J. FORSTER, M. GRUBER, FR. HOFMANN, M. RUBNER,

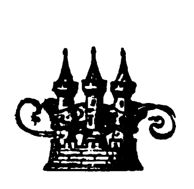
O.Ö. PROFESSOREN DER HYGIENE UND DIREKTOREN DER HYGIENISCHEN INSTITUTE AN DEN UNIVERSITÄTEN ZU

STRASSBURG MÜNCHEN LEIPZIG BERLIN.

FÜNFUNDFÜNFZIGSTER BAND. 1/2. HEFT.

(Mit Tafel I.)





MÜNCHEN UND **BERLIN.**

DRUCK UND VERLAG VON R. OLDENBOURG.

1906.

Inhalt.

In dem nächsten Hefte folgen:

Über das Eindringen der Wärme in feste Objekte und Organteile tierischer Herkunft. Von Max Rubner.

Über den Mäusetyphusbazillus und seine Verwandten. Von Dr. Richard Trommsdorf, Assistenten des Institutes. (Aus dem Hygienischen Institute der Universität München.)

Die Tageskurve der Wasserdampfabgabe des Menschen. Von Prof. Dr. med. H. Wolpert und Dr. med. F. Peters, früheren Assistenten am Institut. (Aus dem hygienischen Institut der Universität Berlin.)

Über die Nachwirkung körperlicher Arbeit auf die Wasserdampfabgabe beim Menschen. Von Prof. Dr. med. H. Wolpert und Dr. med. F. Peters, früheren Assistenten am Institut. (Aus dem Hygienischen Institut der Universität Berlin.)

Einsendungen beliebe man an ***Geheimrat Professor Dr. Rubner, Berlin N. 4., Hessischestr. 3–4,*** *zu richten.*

ARCHIV FÜR HYGIENE.

(BEGRÜNDET VON MAX v. PETTENKOFER.)

UNTER MITWIRKUNG

VON

Prof. Dr. O. BOLLINGER, München; Prof. Dr. BONHOFF, Marburg a. L.; Prof. Dr. R. EMMERICH, München; Prof. Dr. F. ERISMANN, Zürich; Prof. Dr. HEIM, Erlangen; Prof. Dr. F. HUEPPE, Prag; Prof. Dr. KABRHEL, Prag; Prof. Dr. F. KRATSCHMER, Wien; Prof. Dr. K. LEHMANN, Würzburg; Prof. Dr. A. LODE, Innsbruck; Prof. Dr. L. PFEIFFER, Rostock; Prof. Dr. W. PRAUSNITZ, Graz; Prof. Dr. F. RENK, Dresden; Prof. Dr. SCHOTTELIUS, Freiburg i. B.; Generaloberarzt Dr. A. SCHUSTER, München; Prof. Dr. WERNICKE, Posen.

HERAUSGEGEBEN

VON

J. FORSTER, M. GRUBER, FR. HOFMANN, M. RUBNER,

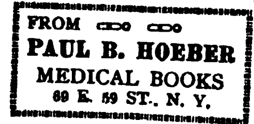
O.Ö. PROFESSOREN DER HYGIENE UND DIREKTOREN DER HYGIENISCHEN INSTITUTE AN DEN UNIVERSITÄTEN ZU

STRASSBURG MÜNCHEN LEIPZIG BERLIN.

FÜNFUNDFÜNFZIGSTER BAND. 4. HEFT.



MÜNCHEN UND BERLIN.
DRUCK UND VERLAG VON R. OLDENBOURG.
1906.



Inhalt.

In dem nächsten Hefte folgen:

Sozialhygienische und bakteriologische Studien über die Sterblichkeit der Säuglinge an Magendarmerkrankungen und ihre Bekämpfung. Von H. Hammerl, K. Helle, M. Kaiser, P. Th. Müller und W. Prausnitz. (Aus dem Hygienischen Institut der Universität und der staatlichen Untersuchungsanstalt für Lebensmittel in Graz.)

I. Einleitung. Von W. Prausnitz.

II. Weitere statistische Erhebungen über die Sterblichkeit der Säuglinge an Magendarmkrankheiten. Von mag. pharm. K. Helle, Adjunkt an der staatl. Untersuchungsanstalt für Lebensmittel in Graz.

III. Beobachtungen über die Temperaturverhältnisse in Arbeiterwohnungen während der heifsen Jahreszeit. Von Privatdozent Dr. Hans Hammerl. (Aus dem Hygienischen Institut der k. k. Universität Graz.)

IV. Über die Kühlhaltung der Milch im Hause. Von Dr. M. Kaiser, Assistent. (Aus dem Hygienischen Institut der Universität Graz.)

V. Über die Häufigkeit des Streptokokkenbefundes in der Milch. Von Dr. M. Kaiser, Assistent. (Aus dem Hygienischen Institut der Universität Graz.)

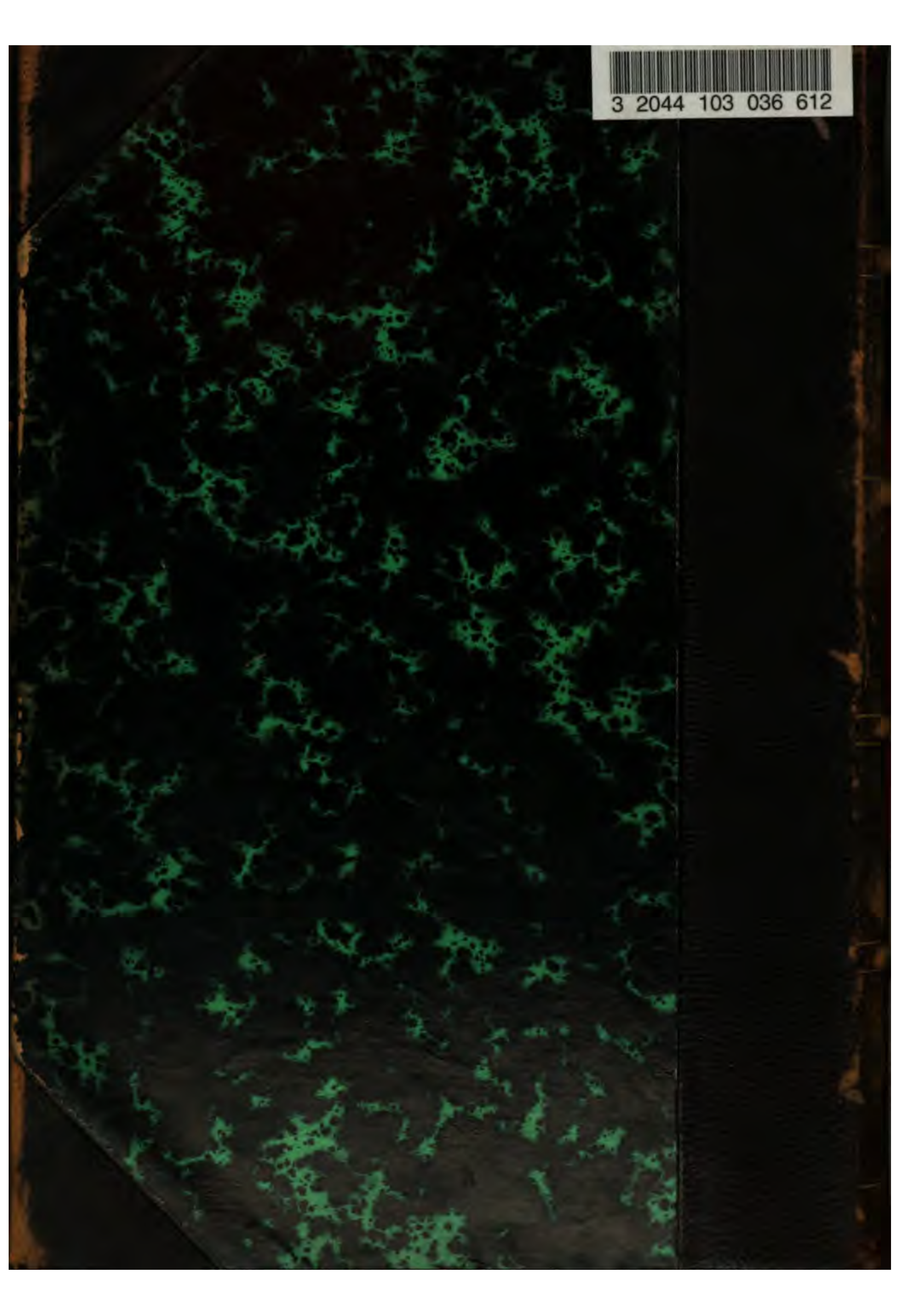
VI. Über die Streptokokken der Milch. Von Dr. Paul Th. Müller, Privatdozent und Assistent am Hygien. Institut.

VII. Die Reduktionsprobe, ein Mittel zur Beurteilung des Frischezustandes der Milch. Von Dr. Paul Th. Müller, Privatdozent und Assistent am Hygien. Institut.

VIII. Über den Einflufs der Milchkontrolle auf die Beschaffenheit der Milch in Graz. Von K. Helle.

Einsendungen beliebe man an **Geheimrat Professor Dr. Rubner, Berlin N. 4, Hessischestr. 3–4,** *zu richten.*


U. HOLZER
BINDER


3 2044 103 036 612